

Pénfigo vulgar y coexistencia con herpes virus: reporte de un caso clínico

Pemphigus vulgaris and coexistence with herpes virus: a case report

María Fernanda Figueroa Hernández,¹ Alondra Saray Polanco Llanes,² Laura Sinai Parra Jaramillo,³ Cristina Berumen-Glinz⁴ y María Elisa Vega Memije⁵

¹ Médico pasante de Servicio Social, UNAM; Servicio de Dermatología

² Médico residente de Dermatología, Servicio de Dermatología

³ Dermatopatóloga, adscrita al Servicio de Dermatopatología

⁴ Dermatooncóloga, adscrita a Dermatología

⁵ Dermatopatóloga, Jefatura de la División de Dermatología
Hospital General Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud

RESUMEN

El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad autoinmune caracterizada por el daño de las membranas mucosas y la piel, con la formación de vesículas acantolíticas suprabasales causadas por autoanticuerpos dirigidos contra las uniones de los queratinocitos. Se ha asociado con la infección por el virus del herpes simple (VHS) a través de mimetismo molecular o por la activación del potencial autoinmune. Esta asociación se ha descrito como una complicación de la terapia inmunosupresora del PV, como un desencadenante del pénfigo con un papel en su etiopatogenia o, alternativamente, sin evidencia de infección viral.

Presentamos el caso de un paciente de 16 años con diagnóstico de PV que inició tratamiento inmunosupresor, sin mejoría. Tras una nueva evaluación clínica, se identificó infección por VHS, por lo que se comenzó tratamiento con aciclovir, con el que se logró la resolución de las lesiones en conjunto con el tratamiento de base.

PALABRAS CLAVE: *pénfigo vulgar, virus del herpes, acantólisis, patogénesis.*

ABSTRACT

Pemphigus vulgaris (PV) is an autoimmune disease characterized by involvement of the mucous membranes and skin with suprabasal acantholytic vesicles, caused by autoantibodies targeting keratinocyte junctions. It has been associated with infection by herpes simplex virus (HSV), through molecular mimicry or activating autoimmune potential. This association has been described as a complication of PV immunosuppressive therapy, or as a trigger for pemphigus with a role in its etiopathogenesis; or alternatively, without evidence of viral infection.

We report a 16-year-old male patient diagnosed with PV who initiated immunosuppressive treatment without improvement, was clinically reassessed and HSV was identified. Treatment with acyclovir was initiated and, in conjunction with the baseline treatment, resolution of the lesions was achieved.

KEYWORDS: *pemphigus vulgaris, herpes virus, acantholysis, pathogenesis.*

Introducción

El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad autoinmune, caracterizada por ampollas en la piel y las mucosas.¹ Se desconoce su etiología, la teoría más aceptada es que es ocasionado por autoanticuerpos tipo inmunoglobulina G (IgG) que se dirigen a las proteínas de unión (desmogleínas 1 y 3) de los queratinocitos entre sí.^{2,3} También se han postulado factores infecciosos en la etiopatogenia, esto ha sido medio de debate respecto de la aparición y evolución del PV.⁴⁻⁶

Exponemos el caso clínico de un paciente con diagnóstico de PV, que cursó con una evolución lenta y estable. Se identificó una sobreinfección por herpes virus simple, para el que recibió tratamiento logrando una clara mejoría clínica.

Caso clínico

Se trata de un paciente de 16 años de edad que acudió a consulta por una dermatosis diseminada en todos los segmentos corporales, afectaba la cabeza, el tronco, las

CORRESPONDENCIA

Dra. María Fernanda Figueroa Hernández ■ fiferhn@gmail.com ■ Teléfono: 55 4187 0178
Hospital General Dr. Manuel Gea González, Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI,
C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México

extremidades y las mucosas ocular, nasal, oral y genital. Se caracterizaba por vesículas y múltiples exulceraciones, algunas con márgenes angulados y con costras sanguíneas (**figuras 1 y 2**). Fue multitratado con antibióticos, sin mostrar mejoría clínica.

Inició este cuadro clínico dos meses antes con la aparición de una vesícula en el ala nasal derecha, posteriormente se afectaron la boca (**figura 1a**), el tórax y los genitales, las lesiones evolucionaron a exulceraciones dolorosas (**figura 2b**).

Entre los antecedentes personales patológicos no se encontraron enfermedades crónico-degenerativas e infecciosas; como antecedente importante presentó dermatitis atópica en la infancia, la cual tuvo evolución adecuada; mencionó consumo de alcohol de manera social, sin llegar a la embriaguez.

Ante la sospecha de PV se realizó toma de biopsia de la cara posterior del brazo izquierdo, se decidió tomar exámenes complementarios a causa de la extensión de la afección como panel viral de hepatitis y prueba para VIH, ambas infecciones se descartaron por resultados negativos. Inició tratamiento con prednisona 1 mg/kg y azatioprina

50 mg/24 hrs, sin embargo presentó cuadro de anafilaxia a este último y se sustituyó por micofenolato de mofetilo 500 mg/24 hrs. A las dos semanas acudió a consulta, no mostraba mejoría de las lesiones. Se realizó la citología cutánea por sospecha de sobreinfección de VHS y estudio histopatológico e inmunohistoquímico. Se observó dermatitis vesicular intraepidérmica por acantólisis (**figuras 3 y 4**), dentro de la vesícula se apreciaban células acantolíticas, con edema y palidez del citoplasma, multinucleación y marginación de la cromatina, datos sugerentes de infección viral. Por inmunotinción para VHS 1 y 2 se observó positividad nuclear en queratinocitos en el interior de la vesícula. No se realizó PCR para identificar el VHS. Posterior a esto, al tratamiento inmunosupresor se agregó aciclovir 400 mg/8 hrs. Diez días después presentó gran mejoría clínica, sin nuevas lesiones de PV y con más de 80% de la superficie corporal con las lesiones reepitelizadas, se encontró en fase de control de la actividad de la enfermedad y en el comienzo del final de la fase de consolidación, según lo establecido por el Comité Internacional del Pénfigo.⁹

Se mantuvo en seguimiento mensual con estabilización, con resolución completa de la dermatosis y sin



Figura 1. A) Lesiones en la boca que afectaban el labio, el bermellón y la mucosa oral, caracterizadas por múltiples exulceraciones, algunas con márgenes angulados y con costra sanguínea. **B)** Dermatitis diseminada en la espalda, con presencia de múltiples exulceraciones y costras serohemáticas.



Figura 2. A) En la extremidad inferior del segundo dedo del pie izquierdo se observa una ampolla de bordes irregulares, con contenido citrino. **B)** En los genitales afecta el pene y el escroto, se caracteriza por múltiples exulceraciones y material sanguíneo.

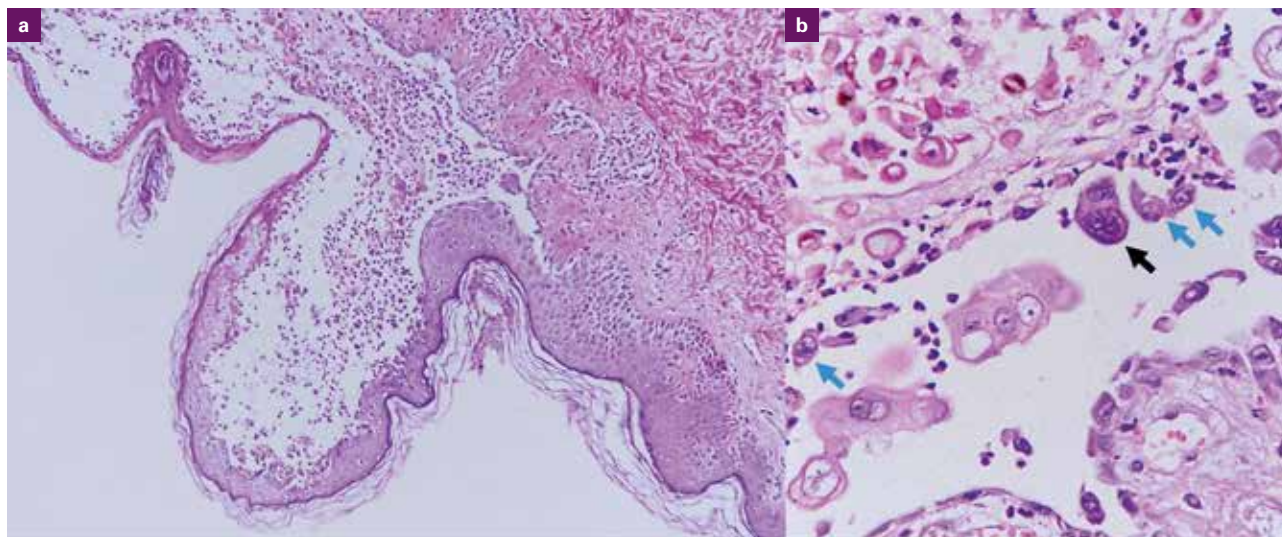


Figura 3. A) Estudio histopatológico donde se observa una ampolla intraepidérmica con presencia de células acantolíticas y neutrófilos (H-E 20x). **B)** Acercamiento de la figura 3A donde se muestran las células acantolíticas (flecha azul) y las células multinucleadas con daño citopático viral (flecha negra) (H-E 40x).

presentar nuevas lesiones, estaba en la fase de remisión completa con terapia.

Discusión

El pv es una enfermedad autoinmune que pertenece a los trastornos ampollosos,¹ tiene una incidencia entre 0.1 y 0.5 por 100 mil personas al año, sin embargo, se han do-

cumentado tasas más altas en determinadas poblaciones, como en personas de ascendencia judía, habitantes de la India, del sureste de Europa y el Medio Oriente.⁷ En el estudio observacional descriptivo y retrospectivo realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González se reportaron 191 casos durante un periodo de 40 años, se observó mayor prevalencia en el sexo femenino, la edad

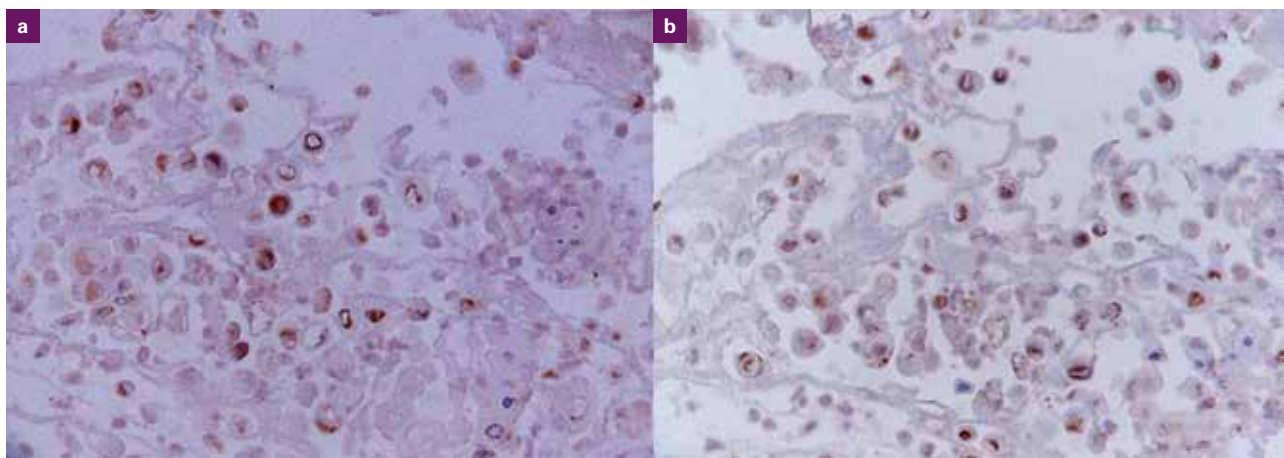


Figura 4. A y B) Inmunotinción para el anticuerpo de herpes virus (60x).

media de los hombres fue de 45 años, a diferencia de las mujeres, en quienes fue de 47 años.⁸

En 1974 se describió la coexistencia de PV con VHS y los mecanismos por los cuales una infección del huésped por un patógeno como el VHS puede provocar un estallido autoinmune.¹ La frecuencia de sobreinfección por virus de herpes simple (VHS) entre los casos de pénfigo vulgar se ha asociado entre cero a 60%.²⁻⁴

La teoría más destacada de esta relación es el mimetismo molecular, el cual implica reactividad cruzada inmunológica entre antígenos virales y antígenos del huésped provocando daño directo.⁴ Esta activación policlonal se produce cuando los virus afectan directamente a los linfocitos B, lo que lleva a su proliferación y a una mayor producción de anticuerpos. Además, la propagación de epítomos es un fenómeno mediante el cual las infecciones virales y la inflamación desenmascaran autoantígenos “secuestrados” que posteriormente se reconocen como materiales extraños y son procesados por células presentadoras de antígenos.⁴⁻⁶

Los estudios que han informado una relación entre VHS y PV se describen en tres situaciones: la primera como infección viral debido a complicación de la terapia inmunosupresora; la segunda como desencadenante con el virus presente antes del inicio o exacerbación del pénfigo; y por último, que estas enfermedades no tengan relación.⁴⁻⁶

En el caso de la sobreinfección herpética, Kalaijan y colaboradores⁹ informaron que se observan múltiples vesículas pequeñas agrupadas en el borde de las lesiones de pénfigo que se rompen para formar erosiones dolorosas con márgenes angulados. Estas erosiones pueden fusionarse para formar márgenes políciclicos típicos.¹⁰⁻¹²

En algunos reportes se encontraron marcadores clínicos que orientan a sospechar la presencia del virus, como

costras hemorrágicas en 52.17%, erosiones lineales y con márgenes angulados en 34.78%, fisuras en 26.09% y velocidad de sedimentación globular elevada en 45%. La presencia de estos marcadores clínicos se asocian con lesiones de pénfigo recalcitrantes, persistentes y graves, con exacerbaciones y recaídas frecuentes.¹ La barrera cutánea deteriorada y la respuesta inmune atenuada son los factores subyacentes que favorecen la aparición de VHS, que puede localizarse en las erosiones o diseminarse con afectación sistémica.^{1,11}

En nuestro paciente se identificaron erosiones con márgenes angulados y costras sanguíneas, hallazgos que corresponden con lo reportado en la literatura que nos orientaron a la infección por VHS, y lo que explicaría la exacerbación y la resistencia al tratamiento que presentó nuestro paciente, con la consiguiente mejoría clínica posterior al inicio de aciclovir, comenzando la fase de control de la actividad de la enfermedad y después el final de la fase de consolidación, según lo establecido por el Comité Internacional del Pénfigo.

Se ha sugerido que en trastornos autoinmunes ampollosos, la terapia inmunosupresora y las lesiones de piel y mucosas facilitan las infecciones virales, por lo que se propone una búsqueda intencionada de VHS en pacientes con lesiones recalcitrantes, que inexplicablemente se agravan, y persisten durante tres meses.⁴

El VHS se puede detectar mediante prueba de anticuerpos fluorescentes directos, cultivo viral, reacción en cadena de la polimerasa e inmunohistoquímica para descartar una colonización asintomática. Todos los resultados positivos deben confirmarse mediante inmunohistoquímica para descartar una colonización asintomática.¹

Es un desafío diagnosticar la presencia de VHS en casos de pénfigo porque ambas afecciones se presentan con

vesículas flácidas que se rompen para formar erosiones dolorosas en la piel y las mucosas. Por lo que detectar esta relación es de relevancia ya que predispone al paciente a la perpetuación de las lesiones y, por ende, a un mal pronóstico.

Conclusiones

En el contexto clínico del PV, la presencia de fisuras, costras sanguíneas, erosiones lineales con márgenes angulados, así como la velocidad de sedimentación globular elevada debe alertar al médico sobre la posibilidad de que esto se presente por VHS. Estas situaciones son un reto diagnóstico, en ambas afecciones aparecen vesículas flácidas que se rompen para formar erosiones dolorosas en la piel y las mucosas. Se recomiendan pruebas de PCR de rutina para VHS.

El reconocimiento oportuno de la presencia herpética ayuda a evitar cambios innecesarios en el tratamiento inmunosupresor y a iniciar sin demora un manejo antiviral eficaz, para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Konda D, Chandrashekar L, Dhodapkar R, Ganesh RN y Thappa DM, Clinical markers of herpes simplex virus infection in patients with pemphigus vulgaris, *J Am Acad Dermatol* 2023; 88(3):587-92.
2. Mihai S y Sitaru C, Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases, *J Cell Mol Med* 2007; 11(3):462-81.
3. Hertl M, Eming R, Veldman C, T cell control in autoimmune bullous skin disorders, *J Clin Invest* 2006; 116(5):1159-66.
4. Nikkels AF, Delvenne P, Herfs M y Pierard GE, Occult herpes simplex virus colonization of bullous dermatitides, *Am J Clin Dermatol* 2008; 9(3):163-8.
5. Marzano AV, Turlaki A, Merlo V, Spinelli D, Venegoni L y Crosti C, Herpes simplex virus infection and pemphigus, *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22(3):781-6.
6. Kalra A, Ratho RK, Kaur I y Kumar B, Role of herpes simplex and cytomegalo viruses in recalcitrant oral lesions of pemphigus vulgaris, *Int J Dermatol* 2005; 44(3):259-60.
7. Kneisel A y Hertl M, Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations, *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(10):844-56.
8. Uriarte Ruiz K y Vega Memije ME, Casuística de pénfigo en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, 1980-2021, *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica* 2022; 20(1):88-90.
9. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR *et al.*, Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus, *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(6):1043-6.
10. Ruocco E, Ruocco V, Lo Schiavo A *et al.*, Viruses and pemphigus: an intriguing never-ending story, *Dermatology* 2014; 229(4):310-5.
11. Vega Memije ME, García Vázquez FJ, Cuevas González JC, Rodríguez Lobato E y Aguilar-Urbano MA, Is there a causal relationship between HSV-1 and pemphigus vulgaris?, *Springerplus* 2015; 23(4):811.
12. Yanduri S, Gokuldas A, Kumar VB *et al.*, Herpes simplex virus: a seed or sequelae to pemphigus?, *J Dent Res* 2019; 10(3):154-7.