

Cortázar Azuaje, Angélica María*
 Cano Aguilar, Luis Enrique*
 Quijada Ucelo, Zonia María*
 Vega Memije, María Elisa**
 Hernández Ramírez, Heidi**
 Toussaint Caire, Sonia**

Úlcera perianal secundaria a coinfección por virus herpes simple y citomegalovirus

Perianal ulcer coinfection by herpes simplex viruses and cytomegalovirus

Fecha de aceptación: agosto 2020

Resumen

Las infecciones cutáneas por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) son múltiples, el virus del herpes simple representa una causa frecuente de consulta dermatológica en estos pacientes. La severidad de la inmunosupresión se correlaciona con la aparición de úlceras crónicas, extensas, profundas y dolorosas, con preferencia por la región perianal y los genitales. Hay pocos reportes de caso acerca de la coinfección del virus herpes simple y citomegalovirus en úlceras cutáneas de pacientes inmunosuprimidos. Se describe el caso en un paciente masculino con VIH categoría clínica c3.

Palabras clave: VIH, úlceras cutáneas, citomegalovirus, herpes simple.

Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) skin infections are multiple, the herpes simplex virus is a frequent etiology agent in these patients. Immunosuppression severity correlate with the appearance of chronic, extensive, deep and painful ulcers, with a preference for the perianal region and genitalia. Case reports of herpes simplex virus and cytomegalovirus co-infection in skin ulcers of immunosuppressed patients are few. We described a co-infection in a male patient with HIV clinical category c3.

Keywords: HIV, skin ulcers, cytomegalovirus, herpes simplex.

Introducción

Las úlceras genitales representan un reto diagnóstico importante debido a las múltiples etiologías relacionadas. Éstas se dividen en tres grupos: infecciosas, no infecciosas y atípicas.¹ A nivel mundial, la causa más frecuente de úlceras genitales es la infección por virus herpes simple (HSV).² Los factores de riesgo del enfermo orientan al diagnóstico etiológico, por lo que es importante conocer su estado inmune. El 32% de los pacientes con inmunocompromiso por VIH presentan una incidencia de úlceras anorrectales.³ En este grupo se relacionan etiologías atípicas como el sarcoma de Kaposi tipo nodular y coinfección con virus oportunistas como el citomegalovirus (CMV).^{1,2} El CMV es el patógeno más aislado en pacientes

con VIH, y hasta el 90% de éstos desarrollarán infección clínica por el virus.⁴ La transmisión se realiza mediante saliva, contacto sexual, lactancia y transfusiones sanguíneas.⁵ La sospecha de úlcera por CMV se inicia al observar una dermatosis resistente a tratamiento de primera línea para etiologías más frecuentes como el HSV. Actualmente esta dermatosis por CMV se considera un marcador de infección por VIH.¹ La coinfección de HSV y CMV es poco común, fue descrita por primera vez en 1989 por Lee y Peel⁶ en dos enfermos con VIH. Posteriormente esta dermatosis se ha encontrado en pacientes inmunosuprimidos por otras causas.⁴

* División de Dermatología

** Departamento de Dermatopatología

Hospital General Dr. Manuel Gea González, Coordinación de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, Secretaría de Salud

Correspondencia: Dra. María Elisa Vega Memije
 Calzada de Tlalpan núm. 4800, Sección xvi. C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.

Dirección electrónica: elisavega50@gmail.com
 Teléfono: 4000 3000, ext. 1419

Caso clínico

Presentamos el caso de un hombre de 35 años, originario y residente de la Ciudad de México, sin antecedentes médicos de importancia, quien inició en marzo de 2019 con sintomatología respiratoria caracterizada por tos con expectoración amarillenta, congestión nasal y rinitis, además de disnea ocasional y fiebre intermitente de 39 °C. Semanas después se agregó astenia, pérdida de peso de ocho kg, diaforesis nocturna y deposiciones diarreicas ocasionales sin moco ni sangre. Consultó con un médico quien le indicó manejo sintomático —no especificado— durante siete días, con mejoría parcial. En agosto presentó deterioro por limitación para caminar debido a dolor tipo urente en los miembros pélvicos, que no respondió a vitamina B12 intramuscular. Por tal motivo, el facultativo ordenó pruebas serológicas que reportaron infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En octubre de 2019 fue hospitalizado por choque séptico de foco pulmonar. Se integraron los diagnósticos de infección por VIH c3 con carga viral de 5 312 306/copias y recuento de linfocitos T CD4 de 71 células, tuberculosis diseminada (meníngea y pulmonar), histoplasmosis diseminada y neumonía por *Klebsiella oxytoca*; se le dio tratamiento con antibióticos de amplio espectro, terapia dotbal, itraconazol y dexametasona.

Durante su hospitalización el paciente fue evaluado en el Departamento de Dermatología por dermatosis localizada en la región perianal, constituida por tres úlceras, la más grande de 8 × 6 cm de diámetro, las otras de 1.5 × 1 cm y 1 × 1 cm de diámetro. Éstas se caracterizaban por presentar bordes irregulares adheridos, friables, dolorosas, superficiales, con lecho constituido por 90% de tejido de granulación y 10% de necrosis, exudado serohemático abundante y piel perilesional pigmentada de color marrón-violáceo (fotografía 1). El tiempo de evolución de las úlceras se desconoce.

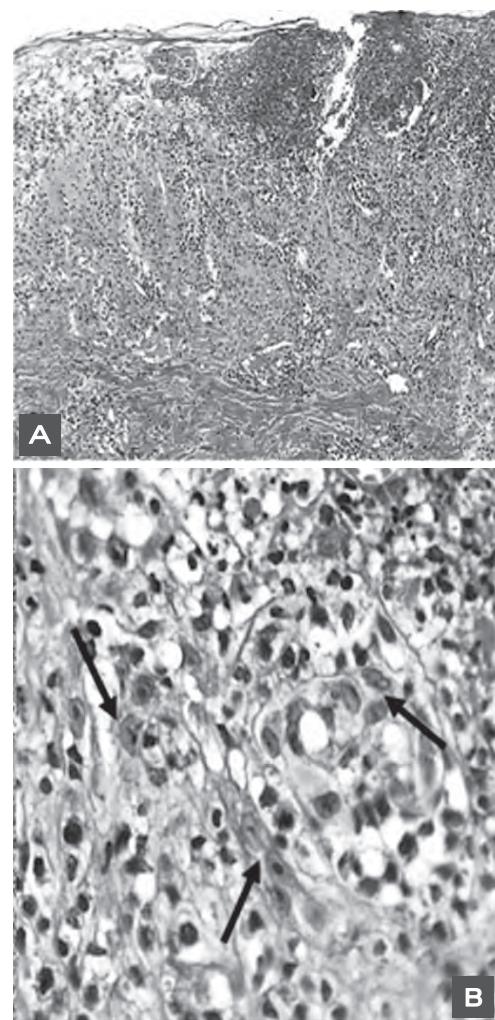
Fotografía 1.
Múltiples úlceras perianales dolorosas,
friables y exudativas



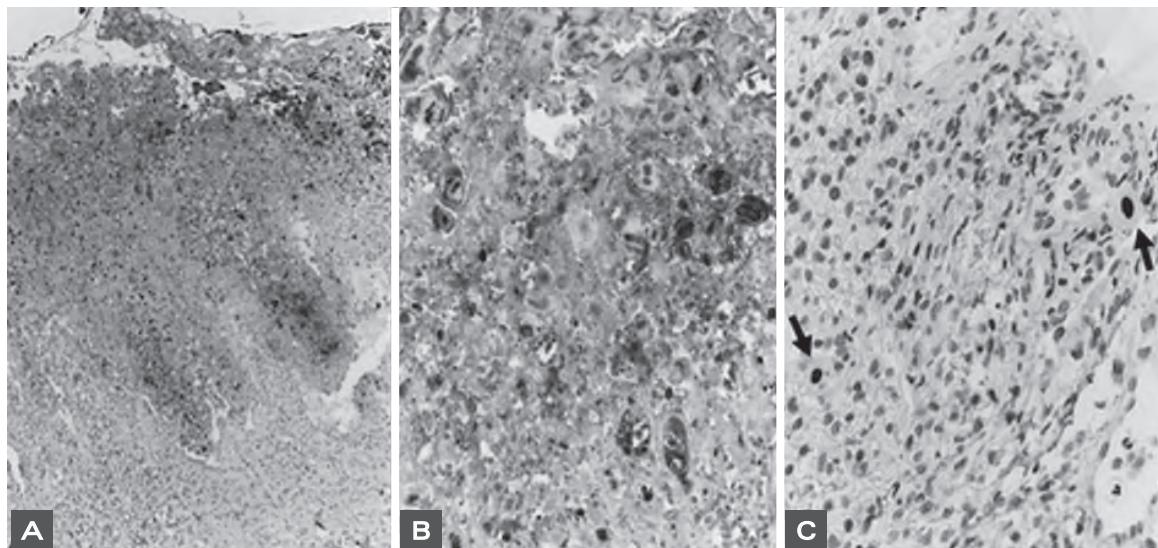
Como estudios complementarios se solicitó serología para citomegalovirus, la cual resultó positiva con IgM 1.23 e IgG 106.0 y citología cutánea negativa. Se tomó biopsia incisional en huso de la úlcera de mayor tamaño, ésta mostró una

epidermis completamente ulcerada con depósitos de plasma y un infiltrado inflamatorio denso en la dermis reticular superficial, media y profunda distribuido de forma intersticial, perivascular, perianexial y perineurial constituido por linfocitos, histiocitos, neutrófilos, algunos eosinófilos y células plasmáticas, en algunas células endoteliales se observaron inclusiones intranucleares grandes, basofílicas, rodeadas por un halo transparente correspondientes a células con aspecto de "ojos de búho", así como células multinucleadas. En la dermis reticular media se observaron algunos vasos sanguíneos con necrosis fibrinolítica. Se realizó inmunotinción para herpes simple nuclear la cual resultó intensamente positiva en todas las células del tejido y, de igual manera, se hizo inmunotinción para citomegalovirus nuclear que resultó positiva en algunas de las células endoteliales.

Figura 2.



a) Úlcera dermoepidérmica que muestra queratinocitos multinucleados entre la necrosis epidérmica. En la dermis se observa edema importante e infiltrado inflamatorio linfocítico denso con disposición perivascular (H-E 20x); b) con mayor aumento se observa el infiltrado inflamatorio de linfocitos y las células endoteliales edematosas, grandes con aspecto en "ojos de búho" (flechas) (H-E 40x).



a) Inmunotinción para virus herpes simple positiva en células de la epidermis (10x); b) acercamiento de los queratinocitos multinucleados por la infección herpética (60x); c) inmunotinción para citomegalovirus con positividad nuclear, señaladas con flechas.

Estos hallazgos concordaron con el diagnóstico de úlceras cutáneas por virus herpes simple y citomegalovirus (figura 2). El paciente recibió tratamiento con ganciclovir intravenoso 5 mg/kg dosis cada 12 horas durante 10 días con respuesta favorable y reepitelización completa a las cuatro semanas. Con respecto al choque séptico de foco pulmonar presentó evolución favorable, por lo que se decidió su egreso con terapia dotbal, trimetoprim-sulfametoxazol, prednisona en dosis de reducción, terapia antirretroviral, itraconazol y seguimiento por los servicios de Infectología y Dermatología.

Discusión

El espectro clínico de la infección por cmv depende del estado inmune del paciente. Los sujetos inmunocompetentes presentan una sintomatología mínima o similar a mononucleosis, sin consecuencias.¹ Sin embargo, los pacientes inmunocomprometidos, como en el caso que exponemos, suelen presentar fiebre, leucopenia, hepatitis, esofagitis, colitis y retinitis.^{1,7} Actualmente se reporta una prevalencia mundial de cmv de 90%.⁸ La historia natural de la enfermedad se divide en infección primaria, latente y reactivación, donde esta última es la más relacionada a pacientes con vih.⁸ La afección cutánea por cmv va desde exantemas maculopapulares y urticaria hasta úlceras orales, perianales y perigenitales.^{1,9} Horn y Hood¹⁰ postularon que la región genital se afecta debido a que el cmv reside en el tracto gastrointestinal y que se infecta durante las evacuaciones. Otra teoría es que las úlceras se producen por una vasculitis endotelial posterior a la viremia que induce isquemia y ulceración.^{11,12} Esta dermatosis genital se relaciona con daño en órganos internos, mal pronóstico y recurrencia.^{8,11,13}

Las úlceras genitales por cmv se presentan en pacientes vih positivos con cuenta de cd4 menor a 50 células/mm³.¹³ En el estudio realizado por Horn y Hood¹⁴ en cinco biopsias

de úlceras genitales con cmv, se observó coinfección con hsv en el 60% (n = 3). El rol patogénico de ambos virus es controversial⁷. Moodley y colaboradores¹¹ reportaron el caso de una mujer vih positivo con úlcera vulvar por coinfección con cmv y hsv, quien presentó curación tras comenzar tratamiento con valganciclovir. Otros pacientes con alta probabilidad de presentar estas úlceras coinfectadas son los transplantados y los enfermos con tratamiento inmunosupresor.⁸ En éstos, la infección por cmv representa un efecto negativo en el órgano transplantado y se asocia con el rechazo del mismo.⁸

Clínicamente, las dermatosis relacionadas presentan morfología poco específica que incluyen vesículas, nódulos y placas verrugosas.¹ Las úlceras son dolorosas, grandes, con tejido de granulación en el fondo, exudado adherido y bordes elevados pigmentados que afectan la región genital o perianal con linfadenopatías inguinales dolorosas.¹ El dolor asociado a la úlcera que presentaba nuestro paciente es un síntoma clínico importante para el diagnóstico, debido a que se relaciona con la neuritis por el cmv. Por lo tanto, el tejido neural afectado puede servir como sitio de latencia del virus en la región genital y perineal con expresión clínica en caso de reactivación, como sucedió con nuestro paciente.¹⁵

Al ser una infección ocasionada por la familia de los herpes virus, el diagnóstico se realiza mediante tinciones de inmunohistoquímica, cambios en la histopatología y cultivo del virus. Sin embargo, como el daño cutáneo es un marcador de infección sistémica, se solicita PCR cuantitativo y antigenemia pp65 para cmv.⁵ En algunos casos el diagnóstico se hace cuando se observa una úlcera genital recalcitrante a tratamiento contra hsv. En la histopatología se muestran cambios citopáticos compatibles con virus herpes simple con células multinucleadas, queratinocitos con inclusiones intranucleares circulares y marginación de la cromatina.¹ En el estudio realizado por Choi y colaboradores⁴ las inclusiones intranucleares se encontraron en 33.3% (n = 3), mientras que los cambios del citoplasma se presentaron en 77.8% (n = 7).

Los cambios por cmv observados son células endoteliales o fibroblastos con núcleo vesicular alargado e inclusiones intranucleares eosinófilas, rodeadas de un halo claro dentro del tejido de granulación con aspecto de "ojito de búho".^{1,15} Característicamente, el cmv se encuentra en la base de las úlceras perineales y, en caso de que éste se presente en el tejido de granulación, se cree que la infección ha sido posterior a otro virus como hsv.¹⁵ El diagnóstico diferencial de las úlceras genitales es amplio y se resume en el cuadro 1.^{5,16}

Cuadro 1.
Diagnóstico diferencial de las úlceras genitales*

Úlceras genitales	
Infecciosas	No infecciosas
Chancro sifilítico	Enfermedad de Behcet
VIH	Pioderma gangrenoso
Chancroide	Liquen plano
Linfogranuloma venéreo	Traumatismo
Granuloma inguinal	Eritema fijo pigmentado
Amebiasis	Neoplasias
Tuberculosis	<ul style="list-style-type: none"> •Carcinoma espinocelular •Melanoma Sarcoma de Kaposi nodular Linfoma no Hodkin células B

* Adaptado de Pinca et al.⁵ y Rosen.¹⁶

El tratamiento para úlceras secundarias a cmv se basa en ganciclovir, valganciclovir, foscarnet y cidofovir.¹ El ganciclovir es un derivado de guanosina que inhibe la polimerasa ADN del cmv posterior a la fosfotransferasa viral.¹ El valganciclovir es un profármaco del anterior y es efectivo para cmv y hsv.¹ El foscarnet inhibe la polimerasa de ADN por cmv sin necesidad de la fosfotransferasa viral, por lo que es efectivo en infecciones por cmv resistente a ganciclovir.¹ Por último, el cidofovir inhibe la polimerasa ADN viral y es efectivo contra cmv, sin resistencia registrada. La mortalidad reportada en pacientes con VIH y úlceras por cmv es de 80%.⁵

El cmv es el virus más frecuentemente aislado en pacientes inmunosuprimidos, como en los enfermos con VIH. Aunque la afección visceral por cmv es común en estos pacientes, las lesiones cutáneas son raras. La presencia de úlceras genitales extensas, crónicas y dolorosas por hsv nos debe hacer sospechar la coinfección por cmv, como en el caso de nuestro paciente; este tipo de infecciones cutáneas se correlacionan con el conteo bajo de células CD4, por tal motivo, nos orienta en el pronóstico. En nuestro caso, el tratamiento con ganciclovir fue clave para la evolución favorable, por ello es importante sospechar e identificar correctamente las úlceras anorrectales en pacientes con VIH de acuerdo con su etiología.

Conflicto de intereses: ninguno.

Referencias

- Schoenfeld, J., Cannon, S., Cam, K. y Keller, M., "Cutaneous co-infected cytomegalovirus and herpes simplex virus perigenital ulcers in human immunodeficiency virus patients"; *J Clin Aesthet Dermatol*, 2013, 6 (10): 41-43.
- Gouveia, A.I., Borges-Costa, J., Soares-Almeida, L., Sacramento-Marques, M. y Kutzner, H., "Herpes simplex virus and cytomegalovirus co-infection presenting as exuberant genital ulcer in a woman infected with human immunodeficiency virus", *Clin Exp Dermatol*, 2014, 39 (8): 915-917.
- Yuhan, R., Orsay, C., Del Pino, A., Pearl, R., Pulvirenti, J., Kay, S. et al., "Anorectal disease in HIV-infected patients", *Dis Colon Rectum*, 1998, 41 (11): 1367-1370.
- Choi, Y.L., Kim, J.A., Jang, K.T. et al., "Characteristics of cutaneous cytomegalovirus infection in non-acquired immune deficiency syndrome, immunocompromised patients", *Br J Dermatol*, 2006, 155: 977-982.
- Pinca, R., Crawford, R.I. y Au, S., "Cytomegalovirus scrotal ulcer in a renal transplant patient", *J Cutan Med Surg*, 2016, 20 (6): 567-569.
- Lee, J.Y. y Peel, R., "Concurrent cytomegalovirus and herpes simplex virus infections in skin biopsy specimens from two AIDS patients with fatal cmv infection", *Am J Dermatopathol*, 1989, 11: 136-143.
- Daudén, E., Fernández-Buezo, G., Fraga, J., Cardeñoso, L. y García-Díez, A., "Mucocutaneous presence of cytomegalovirus associated with human immunodeficiency virus infection: discussion regarding its pathogenetic role", *Arch Dermatol*, 2001, 137 (4): 443-448.
- Garib, G., Hughey, L.C., Elmets, C.A., Cafardi, J.A. y Andea, A.A., "Atypical presentation of exophytic herpes simplex virus type 2 with concurrent cytomegalovirus infection: a significant pitfall in diagnosis", *Am J Dermatopathol*, 2013, 35 (3): 371-376.
- Regezi, J.A., Eversole, L.R., Barker, B.F., Rick, G.M. y Silverman, S. Jr., "Herpes simplex and cytomegalovirus co-infected oral ulcers in HIV-positive patients", *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1996, 81 (1): 55-62.
- Horn, T.D. y Hood, F.H., "Clinically occult cytomegalovirus present in skin biopsy specimens in immunocompromised host", *J Am Acad Dermatol*, 1989, 21: 781-784.
- Moodley, M., Chetty, R. y Moodley, J., "Vulval cytomegalovirus coexisting with herpes simplex virus in a patient with human immunodeficiency virus infection", *BJOG*, 2003, 110 (12): 1123-1124.
- Abe, M., Sawamura, D., Ito, S., Nishio, H., Yoshida, H. y Shimizu, H., "Perianal cytomegalovirus ulcer following herpes simplex virus in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura treated with immunosuppressants", *Clin Exp Dermatol*, 2005, 30 (5): 596-598.
- Rawre, J., Rai, M., Namdeo, D., Das, R., Khanna, N., Dar, L. et al., "Herpes simplex virus type 2 and cytomegalovirus perigenital ulcer in an HIV infected woman", *Indian J Med Microbiol*, 2018, 36 (3): 441-443.
- Horn, T.D. y Hood, A.F., "Cytomegalovirus is predictably present in perineal ulcers from immunosuppressed patients", *Arch Dermatol*, 1990, 126 (5): 642-644.
- Ramdial, P.K., Dlova, N.C. y Sydney, C., "Cytomegalovirus neuritis in perineal ulcers", *J Cutan Pathol*, 2002, 29 (7): 439-444.
- Rosen, T., "Update on genital lesions", *JAMA*, 2003, 290 (8): 1001-1005.