

REPORTE DE CASO

Infección labial por citomegalovirus en un paciente infectado con VIH-1

SERGIO VELÁSQUEZ^{1 +*}
 MÓNICA GAVIRIA^{2 +}
 RODRIGO RESTREPO^{3 +}
 CARLOS JULIO MONTOYA^{4 *}
 BEATRIZ OROZCO^{5 +}

Resumen

En pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), la infección por citomegalovirus (CMV) ocurre principalmente en estadios avanzados de la enfermedad, especialmente cuando el recuento de células T CD4+ en sangre periférica se encuentra por debajo de 100 células/mm³, lo cual favorece la progresión al sida y aumenta la probabilidad de muerte. El compromiso de la retina es la manifestación más común de esta coinfección, pero existen otras manifestaciones, como la radiculopatía periférica, la encefalopatía y el compromiso gastrointestinal; en raras ocasiones se observa neumonitis. Esta coinfección también puede presentarse como un cuadro fatal, asociado con una viremia alta y persistente, y con un compromiso grave de varios órganos.

La infección cutánea por CMV es una manifestación muy rara en los pacientes positivos para VIH-1, la cual se observa cuando el recuento de células T CD4+ es menor de 50/mm³ y cursa con úlceras crónicas en la piel o las mucosas.

Se presentan las características clínicas e inmunológicas de un caso de infección cutánea por CMV en un paciente positivo para VIH-1, y se revisa la literatura.

Palabras clave: citomegalovirus, VIH, sida, infección cutánea.

1 Estudiante de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana; Joven investigador, Grupo de Inmunovirología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

2 Médica Especialista en Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

3 Médico Dermatopatólogo, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

4 Ph.D. en Inmunología, Grupo de Inmunovirología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

5 Médica Especialista en Dermatología; Profesora Titular, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

+ Programa de ITS/VIH-sida, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia.

* Grupo de Inmunovirología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Title:

Labial cytomegalovirus infection in a patient infected with HIV-1.

Abstract

In patients infected with the type 1-human immunodeficiency virus (HIV-1), the cytomegalovirus (CMV) infection occurs mainly in advanced stages of the disease, especially when the CD4+ T-cell count is under 100 cells/millilitre, which accelerates the progression to AIDS and increases the risk of death. The retina compromise is the most frequent manifestation of the CMV infection associated to HIV-1. Other manifestations include peripheral polyradiculopathy, encephalopathy, and gastrointestinal compromise. Pneumonitis is rarely observed. In addition, this coinfection can be presented as a fatal disease associated with high and persistent viremia and severe compromise of several organs. The cutaneous CMV infection is a very rare manifestation in HIV-1-infected patients, which is observed when the CD4+ T-cell count is under 50 cells/millilitre, and course with chronic skin and mucosal ulcers.

We present the clinic and immunological characteristics of an HIV-1-infected individual with a CMV cutaneous infection, making a comprehensive review of literature published.

Key words: cytomegalovirus, HIV, AIDS, cutaneous infection.

Caso clínico

Un paciente de sexo masculino, de 43 años de edad, consultó a la Clínica Universitaria Bolivariana (Medellín, Colombia) el 2 de agosto de 2004, por 10 días de evolución de diarrea, dolor abdominal, fiebre subjetiva, astenia, artralgias, vértigo y tos productiva no hemoptoica. Además, presentaba una lesión en el labio inferior de 4 días de evolución (figura 1) y relataba una

pérdida de 10 kg de peso en los 2 últimos meses.



Figura 1. Úlcera de 2,0 cm de diámetro, de bordes irregulares y superficie limpia, en el labio inferior hacia la comisura derecha.

Como antecedentes personales importantes, reportó consumo exagerado de alcohol en el último año y factores de riesgo para la infección con el VIH-1, como relaciones anales penetrativas sin protección.

En el examen físico se observó un paciente caquéctico, con 52 kg de peso, febril (temperatura axilar de 39°C), taquicárdico (frecuencia cardiaca de 130 latidos/minuto), con presión arterial y frecuencia respiratoria normales. No se encontraron lesiones en la retina a la evaluación oftalmológica.

En la cavidad oral se observó una placa blanquecina tipo Muguet, en la mucosa de las encías, y candidiasis hipertrófica en la lengua, así como una costra hemática adherida en vecindad de la úvula. En el labio inferior pre-

sentaba una úlcera de aspecto granulomatoso, de 2,0 cm de diámetro, de bordes irregulares y superficie limpia (figura 1). No se encontraron adenopatías cervicales.

La evaluación del tórax permitió auscultar un soplo mitral grado II/III y crepitaciones en ambas bases pulmonares. El examen del abdomen fue normal. Se palparon adenopatías inguinales pequeñas. En la región perianal se observaron colgajos mucocutáneos anales y exulceración con costras adheridas.

Por su condición clínica, el paciente fue hospitalizado y se le ordenaron los primeros estudios de laboratorio, que arrojaron los siguientes resultados significativos: leucopenia (2.400 leucocitos/mm³, con 83% de neutrófilos y presencia de bandas), anemia (hemoglobina: 8,5 g/dl; hematócrito: 25,5%; anisocitosis y microcitosis), proteína C reactiva PCR de 4,8 mg/dl, hipoalbuminemia (albúmina, 2,5 g/ml; proteínas totales, 8,1 g/ml), y alteraciones en la bioquímica sanguínea (AST, 129 UI/ml; ALT, 59 UI/ml; fosfatasas alcalinas, 127 UI/ml; DHL, 1678 UI/ml).

La prueba presuntiva y la confirmatoria para infección por VIH-1 fueron positivas, así como el VDRL (1:64 diluciones), el FTA-abs y los anticuerpos para el virus de la hepatitis C. El recuento de células T CD4⁺ en sangre periférica fue de 10 células/mm³,

mientras que la carga viral para el VIH-1 en plasma fue de 79.168 copias/ml. No se detectó en suero la presencia de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, ni IgG para toxoplasma. La evaluación del líquido cefalorraquídeo fue normal y los hemocultivos seriados fueron negativos. Las baciloscopias seriadas descartaron infección pulmonar por *Mycobacterium tuberculosis*, y en una muestra obtenida por fibrobroncoscopia se pudo comprobar la presencia de *Histoplasma capsulatum*. La ecografía abdominal reportó hepatomegalia leve, sin lesiones focales, ascitis moderada, líquido en cavidades pleural y pericárdica. El test de Tzanck de las lesiones del labio y la región perianal no mostró cambios anatomopatológicos indicativos de infección por el virus herpes simple.

Con un diagnóstico de infección por VIH-1 en estadio C3, se inició terapia antirretroviral oral con estavudina, lamivudina, ritonavir e indinavir a las dosis recomendadas para un adulto. La sífilis latente tardía se trató con tres dosis de 2.400.000 UI de penicilina benzatínica por vía intramuscular, mientras que la histoplasmosis pulmonar fue tratada con anfotericina B parenteral, pero, por la aparición de nefrotoxicidad se cambió por itraconazol oral (dosis de 200 mg cada 12 horas). Considerando el grado de inmunosupresión grave que presentaba el paciente y pese al resultado ne-

gativo del test de Tzanck, se decidió administrar aciclovir parenteral por la posibilidad diagnóstica de infección por virus herpes simple. Sin embargo, la lesión no respondió favorablemente a este tratamiento, por lo que se realizó biopsia del labio para estudio histopatológico, que demostró cambios celulares indicativos de infección por citomegalovirus (figura 2). En consecuencia, se inició tratamiento con ganciclovir intravenoso (250 mg cada 12 horas por 14 días) con una adecuada respuesta (figura 3).

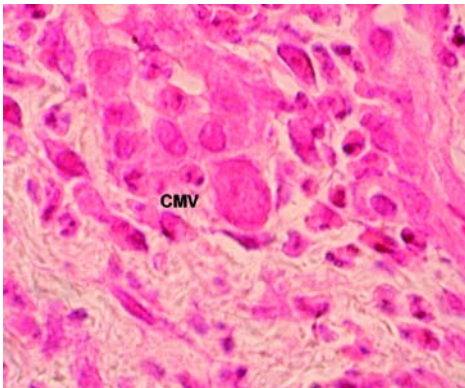


Figura 2. Infiltrado inflamatorio mononuclear que rodea una célula con citoplasma voluminoso e inclusiones intracitoplasmáticas que indican infección por CMV. No se observaron inclusiones nucleares, ni nucleomegalia.

Diagnósticos diferenciales

Entre ellos se consideraron: úlcera labial por virus herpes simple, afta mayor e histoplasmosis diseminada con compromiso oral.



Figura 3. Resolución de la úlcera luego del tratamiento con ganciclovir.

Discusión

En el momento de evaluar a un paciente con sida es imperativo reconocer la posibilidad de múltiples coinfecciones y buscarlas; este análisis representa un reto para el equipo de salud. Entre los posibles agentes infecciosos está el virus de inclusión citomegálica. La infección inicial por este virus induce una respuesta inmune primaria y el subsiguiente establecimiento de inmunidad a largo plazo, la cual restringe la replicación viral durante el estado de latencia. La inmunosupresión grave y prolongada puede llevar a una replicación no controlada del CMV y a una enfermedad seria[1-3]. El citomegalovirus es el virus más comúnmente aislado y reconocido como patógeno importante en pacientes con sida, particularmente cuando el recuento de células T CD4+ es menor de 100 células/mm³; se dice que, aproximadamente, 90% de estos pacientes desarrollará una in-

fección activa, que favorece la progresión de la enfermedad y aumenta la probabilidad de muerte[4].

Las infecciones por citomegalovirus son la principal causa de morbimortalidad en pacientes inmunocomprometidos, como los pacientes con VIH-1/sida[5]. El compromiso de la retina es la manifestación más común de esta coinfección y, antes del uso de la terapia antirretroviral, la incidencia de retinitis era de 25% en países en desarrollo. También existen otras manifestaciones de la coinfección con citomegalovirus, como la radiculopatía periférica, la encefalopatía y el compromiso gastrointestinal; en raras ocasiones se observa neumonitis con desarrollo de taquipnea, hipoxia y tos no productiva, que puede confundirse con una infección por *Pneumocystis jirovecii*, tuberculosis, histoplasmosis, hemorragia pulmonar o con lesión por irradiación o por tratamientos citotóxicos[6-8]. Una situación similar se presentó en nuestro paciente, que recibió inicialmente tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol para el compromiso respiratorio cuando se pensó en una infección por *P. jirovecii*, pero, luego del lavado broncoalveolar, se cambió por anfotericina B al aislar *H. capsulatum*. Este paciente también podría haber tenido concomitantemente una neumonitis por citomegalovirus.

La infección concomitante con el citomegalovirus también puede pre-

sentarse como un cuadro fatal asociado con una viremia alta y persistente, y con un compromiso importante de varios órganos, que se manifiesta como un síndrome que se inicia con fiebre prolongada, malestar, anorexia, fatiga, sudoración nocturna y artralgias o mialgias, y que continúa con alteración en la función hepática, leucopenia, trombocitopenia y linfocitosis atípica[7]. Se desconoce si la infección o la enfermedad por citomegalovirus es un simple marcador de disfunción inmunológica como consecuencia de la replicación del VIH-1, o si la infección por citomegalovirus por sí misma promueve el progreso de la infección por el VIH-1 [9,10].

Citomegalovirus cutáneo

El compromiso cutáneo por este virus es muy raro en los pacientes infectados con VIH-1, en comparación con el compromiso ocular y visceral que tiene alta incidencia. Se observa en estadios avanzados de la enfermedad, cuando el recuento de células T CD4+ es menor de 50 células/mm³, y puede cursar con úlceras crónicas en la piel o las mucosas.

Las lesiones dermatológicas por citomegalovirus se clasifican en específicas e inespecíficas[11]. Las específicas son aquéllas atribuibles a tejidos infectados por citomegalovirus y con las características histopatológicas típicas. Las lesiones específicas

difieren dependiendo del grado de compromiso inmunológico del paciente. El citomegalovirus se ha encontrado en biopsias de piel de áreas induradas e hiperpigmentadas de los muslos[12], en áreas de granulación de pacientes quemados[13], en úlceras cutáneas del pecho[14], en una placa verrucosa en el tobillo[15], en una pápula costrosa en la cara, en ulceraciones de la mucosa oral[16] y en una vulvovaginitis ulcerativa[17]. Se ha descrito la coexistencia de citomegalovirus y virus del herpes simple en dos pacientes con sida, uno de ellos con una úlcera en el labio inferior y otro con pápulas necróticas en las piernas[7]. Histológicamente hay evidencia del citomegalovirus, particularmente en las células endoteliales de los vasos de la dermis, con poco o nulo compromiso del epitelio epidérmico y de los anexos[18].

Las lesiones inespecíficas por citomegalovirus son, en su mayoría, consecuencia de anormalidades inmunológicas posteriores al cuadro viral o a reacciones de hipersensibilidad, especialmente por terapia con antibióticos[19]. Se ha observado una variedad de lesiones inespecíficas, lo que hace su diagnóstico raro y frecuentemente accidental; incluyen eccemas generalizados, urticaria y brotes escarlatiniformes[20,21]. Un brote generalizado, pruriginoso y morbiliforme aparece en pacientes infectados con citomegalovirus y que reciben

ampicilina, y su incidencia se incrementa con la duración de la terapia. El mecanismo por el cual la ampicilina desencadena el desarrollo del brote en dichos pacientes es desconocido. Niveles altos de citocinas inducidas por la infección, proteínas codificadas en el genoma del citomegalovirus homólogas a las del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, alteración en las células T CD4+, y control y aumento de la expresión de las moléculas de adhesión por el citomegalovirus, son todas hipótesis de los mecanismos que pueden inducir dicha reacción[19].

Debido a que la infección por el virus herpes simple se desarrolla comúnmente en lesiones cutáneas por citomegalovirus, se realizó un estudio sobre su papel patogénico del citomegalovirus o su presencia como un vecino inocente durante la infección por el herpes simple en pacientes inmunocomprometidos sin VIH-1/sida. Se evaluaron 9 pacientes, 5 con enfermedades hematológicas y 4 con trasplantes de órganos. Se concluyó que las características clínicas e histopatológicas de las lesiones eran similares a otras estudiadas antes en pacientes con sida. Las úlceras anogenitales múltiples fueron la forma más frecuente de presentación y se encontraron cambios anatomopatológicos en la dermis, particularmente en macrófagos y el endotelio vascular. Sin embargo, la asociación del citomegalovirus con

infección concurrente por herpes simple fue más baja que la observada en los pacientes con sida, ya que sólo uno mostró infección concomitante[22].

También se ha observado citomegalovirus en la piel aparentemente normal desde el punto de vista clínico e histopatológico. Las biopsias de piel y la inmunohistoquímica son habitualmente la primera herramienta diagnóstica de la infección sistémica[23]. En un estudio en el cual se investigó la significancia del citomegalovirus en las lesiones mucocutáneas en pacientes infectados con VIH-1, se concluyó que no juega un papel significativo en la patogenia en la mayoría de las lesiones estudiadas, sino que se asocia con el HVH 24. La asociación de citomegalovirus y micobacterias puede ocurrir en las lesiones cutáneas de pacientes con sida, pero no es usual[25].

El caso revisado de un paciente con una lesión labial por citomegalovirus, además de las otras enfermedades infecciosas, demuestra la diversidad diagnóstica en pacientes con sida y la necesidad de un ojo clínico acucioso en el momento de evaluar el inmunocompromiso, con el fin de evitar pasar por alto enfermedades infecciosas que pueden ser de gran morbilidad e, incluso, mortalidad.

Bibliografía

- Gandhi MK, Khanna R. *Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments*. Lancet Infect Dis. 2004;4:725-35.
- Jacobson MA. *Treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome*. N Engl J Med. 1997;337:105-14.
- Zaia JA, Sissons JG, Riddell S, Diamond, DJ, Wills MR, Carmichael AJ, I. *Status of cytomegalovirus prevention and treatment in 2000*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2000;339-55.
- Chiewchancit S, Thamprasert K, Siriunkgul S. *Disseminated cutaneous cytomegalovirus inclusion disease resembling prurigo nodularis in an HIV-infected patient: case report and literature review*. J Med Assoc Thai. 1993;76:581-4.
- Toome BK, Bowers KE, Scott GA. *Diagnosis of cutaneous cytomegalovirus infection: a review and report of a case*. J Am Acad Dermatol. 1991;24:860-7.
- Yu-Yun Lee J, Pell R. *Concurrent cytomegalovirus and Herpes simplex viral infection in skin biopsies specimens from two AIDS patients with fatal CMV infection*. Am J Dermatopathology. 1984;11:136-43.
- Drago F, Rebora A. CMV infection. In: *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6th edition: Irwin M. Freedberg, Arthur Z. Eisen, Klaus Wolff, K. Frank Austen, Lowell A. Goldsmith, and Stephen I. Katz, editors, New York, McGraw-Hill. 2003;2086-94.
- Hirsch MS. Cytomegalovirus and human herpesvirus type 6, 7, and 8. In: Kasper DL, Braunwald E, editors. *Harrison's Internal Medicine*. Fifteenth edition. New York: McGraw Hill Profesional; 2001;1111-5.
- O'Sullivan CE, Drew WL, McMullen DJ, Miner R, Lee JY, Kaslow RA. *De-*

- crease of cytomegalovirus replication in human immunodeficiency virus infected-patients after treatment with highly active antiretroviral therapy.* J Infect Dis. 1999;180:847-9.
10. Gerna G, d'Arminio Monforte A, Zavattoni M, Sarasini A, Testa L, Revello MG. *Sharp drop in the prevalence of human cytomegalovirus leuko-DNAemia in HIV-infected patients following highly active antiretroviral therapy.* AIDS. 1998;12:118-20.
 11. Drago F, Aragone MG, Lugani C, and Reborá A. *Cytomegalovirus infection in normal and immunocompromised humans.* Dermatology. 2000;200:189-95.
 12. Feldman PS, Walker AN, Baker R. *Cutaneous lesions heralding disseminated cytomegalovirus infection.* J Am Acad Dermatol. 1982;7:545-8
 13. Swanson S, Feldman PS. *Cytomegalovirus infection initially diagnosed by skin biopsy.* Am J Clin Pathol. 1987; 87:113-6.
 14. Yu-Yun Lee J. *Cytomegalovirus infection involving the skin in immunocompromised host. A clinicopathology study.* Am J Clin Pathol. 1989;92:96-100.
 15. Bournérias I, Boisnic S, Patey O, Déný P, Gharakhanian S, Duflo B. *Unusual cutaneous cytomegalovirus involvement in patients with acquired immunodeficiency syndrome.* Arch Dermatol. 1989;125:1243-6.
 16. Schubert MM, Epstein JB, Lloid ME, and Cooney E. *Oral infection due to cytomegalovirus in immunocompromised patients.* J Oral Pathol Med. 1993;22:268-73.
 17. Friedmann W, Schäfer A, Kretschmer R. *CMV virus infection of the vulva and vagina.* Geburtshilfe Frauenheilkd. 1990;50:729-30.
 18. Resnik KS, DiLeonardo M, Maillet M. *Histopathologic findings in cutaneous cytomegalovirus infection.* Am J Dermatopathol. 2000;22:397-407.
 19. Kano Y, Shiohara T. *Current understanding of cytomegalovirus infection in immunocompetent individuals.* J Dermatol Sci. 2000;22:196-204.
 20. Cohen JL, Corey GR. *Cytomegalovirus infection in the normal host.* Medicine Baltimore. 1985;64:100-14.
 21. Pariser RJ. *Histologically specific skin lesions in disseminated cytomegalovirus infection.* J Am Acad Dermatol. 1983;9:937-46.
 22. Choi YL, Kim JA, Jang KT, Kim DS, Kim WS, Lee JH. *Characteristics of cutaneous cytomegalovirus infection in non-acquired immune deficiency syndrome immunocompromised patients.* Br J Dermatol. 2006;155:977-82.
 23. Franca I, Póiares-Baptista A, Pais MJ, et al. *Cutaneous infection with the cytomegalovirus virus in AIDS patients.* Acta Med Port. 1997;10:479-84.
 24. Daudén E, Fernández-Buezo G, Fraga J, Cardenoso L and García-Díez A. *Mucocutaneous presence of cytomegalovirus associated with human immunodeficiency virus infection: discussion regarding its pathogenetic role.* Arch Dermatol. 2001;137:443-8.
 25. Núñez M, Miralles ES, Hilara Y, Pintado V, Harto A, and Ledo A. *Concurrent cytomegalovirus, M. tuberculosis and M. avium-intracellulare cutaneous infection in an HIV patient.* J Dermatol. 1997;24:401-4.