

ERITEMA MULTIFORME AMPOLLAR EXTENSO ASOCIADO A INFECCIÓN POR VIRUS HERPES SIMPLEX

EXTENDED BULLOUS ERYTHEMA MULTIFORME ASSOCIATED TO HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTION

A ELGUETA-NOY *, A LUZORO **, M J MARTÍNEZ ***, M LEÓN **** y L PÉREZ *****

SUMMARY Erythema Multiforme (EM) is a generally benign and self-limited acute cutaneous reaction, associated with Herpes Simplex Virus (HSV) infection. It is characterized by polymorphic "target" lesions in extremities and mucosal tissues. We report a 22-year old patient with papules, vesicles and blisters, which evolved to cover 90% of the body in three weeks. We performed a PCR study for HSV, which was positive in a crust. A skin biopsy and positive immunohistochemical stain for LT CD4+ were compatible with bullous EM associated with HSV. We underline the importance of pathological clinical correlation, reinforced by a virological study, in the diagnosis of this case with atypical symptoms. The laboratory findings confirmed literature descriptions with respect to the pathogenicity of EM associated with HSV.

KEY WORDS: erythema multiforme, bullous erythema multiforme, herpes simplex virus.

Rev Argent Dermatol 2009; 90: 210-216.

INTRODUCCIÓN

El Eritema Multiforme (EM) fue descrito en 1866 por Ferdinand von Hebra. Actualmente se acepta que esta patología es una reacción

aguda de la piel, que agrupa un amplio espectro de lesiones cutáneas. Su evolución por lo general es benigna, recurrente y de remisión espontánea.

Característicamente se presenta como una erupción compuesta por máculas, pápulas, ampollas y lesiones diana, distribuidas simétricamente ¹. Las lesiones se ubican preferentemente en la zona distal de las extremidades y en un 70% existe compromiso de mucosas ². Es una entidad clínica de baja morbilidad y no se ha reportado mortalidad ³.

En los últimos años se ha acumulado evidencia que sostiene que, el EM es clínica y etiopatogénicamente diferente del Síndrome de Stevens-Johnson y de la necrólisis epidérmica tóxica ^{4,5}. Este es un cuadro eminentemente post infeccioso, asociado con frecuencia a virus herpes simplex (HSV), pero también a otros agentes como *Mycoplasma pneumoniae* y virus *Varicella-zoster* (VZV) ¹. La histopatología se caracteriza por daño epidérmico con degeneración hidrópica de células basales, junto a necrosis focal de queratinoci-

* Médica Jefe Laboratorio de Microbiología. Hospital Clínico Félix Bulnes. Santiago. Chile. Residente de Dermatología. Servicio de Dermatología. Hospital Clínico. Universidad de Chile. Santiago. Chile.

** Médica de Planta Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago. Chile.

*** Médica Jefe Laboratorio de Virus Herpes Humanos. Programa de Virología. ICBM. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago. Chile.

**** Médico Jefe Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Félix Bulnes. Santiago. Chile.

***** Médica de Planta Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Félix Bulnes. Santiago. Chile.

Servicio de Dermatología.
Hospital Clínico Félix Bulnes.
Leoncio Fernández 2655.
Quinta Normal. Santiago. Chile.
Fono: 056-02-574 4595 - Fax: 056-02-574 4400
e-mail: aelguetanoy@hotmail.com

tos, acumulación de células mononucleares alrededor de los vasos sanguíneos de la dermis y edema endotelial. Típicamente se encuentra exocitosis de linfocitos y células mononucleares. El daño epidérmico es más prominente en las lesiones diana ¹.

El eritema multiforme ampollar es una forma atípica e infrecuente de EM, en la que se observa una ampolla central en las lesiones diana, que resulta de una inflamación intensa de la unión dermo-epidérmica ⁶. La causa más común de esta variante, al igual que en el EM típico, es la infección por HSV ⁷.

CASO CLÍNICO

Hombre de 22 años, previamente sano, sin historia de alergias ni enfermedades cutáneas previas. Como antecedente refería uso ocasional de Migranol® (1 mg de ergotamina tartrato, 300 mg de metamizol sódico y 100 mg de cafeína) por episodios de jaqueca, sin relación temporal con su cuadro actual.

El cuadro clínico se inició con una mácula eritematosa en el muslo izquierdo, leve compromiso del estado general y la aparición posterior de una erupción pruriginosa, constituida por pápulas eritematosas y vesículas pequeñas en el abdomen. Consultó a un especialista en Medicina Familiar quien diagnosticó una varicela e inició tratamiento con aciclovir 1.200 mg al día por 5 días y clorfenamina maleato 12 mg al día. El paciente presentó una diseminación progresiva de las lesiones por lo que fue evaluado en el Servicio de Dermatología, durante la tercera semana de evolución. El paciente se encontraba afebril y en buen estado general, pero presentaba una erupción polimorfa extensa que cubría el 90% de la superficie corporal. Se observaban múltiples vesículas y ampollas de 0,2 a 2 cm de diámetro, algunas pústulas y costras afectando principalmente el tronco, los genitales y las extremidades respetando la cara, las pal-

mas y planta (Fig 1). En algunos sectores se observaban lesiones de tipo "diana" con una vesícula central (Fig 2). En la mucosa oral presentaba un afta y en el resto del examen físico sólo se encontraron adenopatías inguinales sensibles. El paciente fue hospitalizado con diagnóstico de varicela de curso atípico vs erupción variceliforme de Kaposi.

De los exámenes solicitados se observó un hemograma normal, velocidad de sedimentación globular de 32 mm/hr y una proteína C reactiva de 78 mg/dl (valor normal hasta 5 mg/dl). El perfil hepático, la IgE total y la radiografía de tórax, fueron normales. El estudio serológico para HIV, HTLV-I, virus hepatitis B, virus hepatitis C y VDRL fueron negativos. Dado el diagnóstico clínico inicial, se tomó muestra del contenido de una vesícula y de la costra de una lesión, para buscar la presencia de HSV y VZV mediante reacción de polimerasa en cadena en tiempo real (Real Time PCR. Light Cycler®, Roche). El resultado demostró que sólo la muestra de costra era positiva para HSV.

La biopsia fue realizada de una lesión vesículo-pustular de la piel. El estudio histopatológico demostró hiperqueratosis, espongirosis y numerosos disqueratocitos en la epidermis. Se observó una ampolla subepidérmica amplia, con signos de involución hidrópica en la capa basal del epitelio. En la dermis se encontró marcado edema, congestión y varias zonas hemorrágicas asociado a infiltrado inflamatorio mixto de linfocitos, histiocitos, agregados difusos de leucocitos polinucleares, presencia de abundantes melanófagos y hemisiderófagos ocasionales (Figs 3 y 4).

La conclusión diagnóstica fue Eritema Multiforme Ampollar, por lo que se le realizó una tinción de inmunohistoquímica, para detectar la presencia de linfocitos T CD4 y CD8. Se encontró un predominio de CD4, apoyando el diagnóstico de Eritema Multiforme Ampollar asociado a HSV (Fig 5).



Fig 1: lesiones vesículo-costrosas polimorfas diseminadas (tercera semana de evolución).



Fig 2: vesículas, pústulas, ampollas, costras y lesiones diana (tercera semana de evolución).

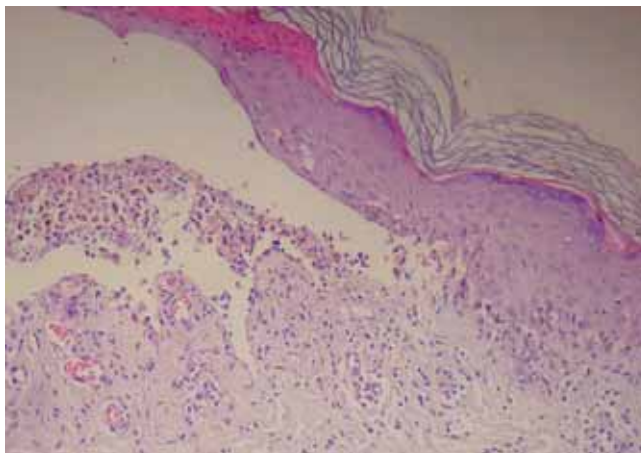


Fig 3: imagen histológica de una vesícula H.E. x 40.

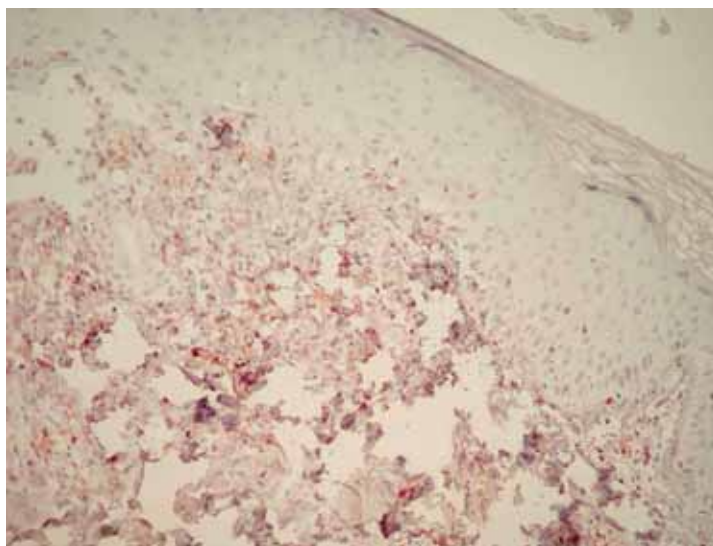


Fig 4: imagen histológica de una vesícula H.E. x 40.

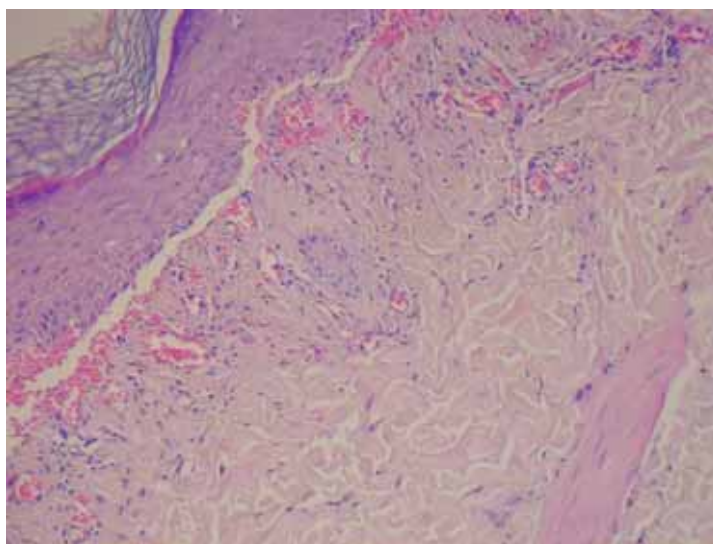


Fig 5: imagen histológica de una vesícula con tinción de linfocitos T CD4 – Inmunohistoquímica x 40.

Nuestro paciente fue tratado con aciclovir endovenoso en dosis de 700 mg (10 mg/kg/dosis) cada 8 horas durante siete días, continuando con valaciclovir oral 1 g cada 8 horas por siete días y luego 500 mg cada 12 horas hasta completar tres semanas. La respuesta terapéutica al esquema utilizado fue excelente, con una resolución total en la segunda semana. En el seguimiento posterior de un año el paciente no presentó cuadros similares.

COMENTARIOS

El cuadro clínico del paciente presentado en este artículo corresponde a un EM ampollar asociado a una infección subclínica por HSV. Varios elementos de la presentación clínica retardaron el diagnóstico clínico de EM en este caso, como la evolución prolongada del cuadro, la distribución generalizada de las lesiones, la abundante presencia de ampollas en

las extremidades y la dificultad para identificar lesiones diana típicas. Por otro lado, la asociación con infección herpética sólo pudo detectarse mediante el estudio de laboratorio, ya que el paciente nunca presentó lesiones orales ni genitales sugerentes. El estudio histopatológico y virológico de las lesiones, fue fundamental para realizar el diagnóstico de EM ampollar asociado a HSV, tal como se ha recomendado en la literatura^{1,6,8}. La correlación clínico patológica, apoyada por el estudio virológico, orientó hacia una dosificación y una vía de administración terapéutica más adecuada a la severidad del cuadro. Creemos importante hacer notar que la mala respuesta terapéutica inicial, pudo ser el resultado de la baja biodisponibilidad oral de aciclovir.

En relación a los diagnósticos diferenciales, descartamos la erupción variceliforme de Kaposi por la ausencia de un trastorno cutáneo predisponente y de histopatología compatible con infección herpética. También descartamos las enfermedades ampollares subepidérmicas como penfigoide ampolloso, dermatosis por IgA lineal o dermatitis herpetiforme, por las características clínicas de la presentación inicial del cuadro (edad del paciente, ausencia de ingesta de fármacos próxima a la erupción, distribución de las lesiones) y por la excelente respuesta terapéutica al aciclovir endovenoso. Sin embargo, creemos que el estudio complementario de inmunofluorescencia directa pudo aportar aún mayor evidencia.

Finalmente, nos parece interesante analizar ciertos hallazgos de laboratorio de este caso, que coinciden con lo descrito previamente respecto a la patogenia del EM asociado a HSV. En primer lugar, el estudio virológico sólo detectó la presencia de HSV en la muestra de costra y no en la vesícula, lo que es de esperar ya que se ha demostrado que el DNA viral, se encuentra sólo en las capas basal y espinosa de la epidermis¹, cuyas células pro-

bablemente no estaban presentes en el contenido de la vesícula obtenido por aspiración. En segundo lugar, el segmento de DNA amplificado en la reacción de polimerasa en cadena, corresponde al gen de la DNA polimerasa viral (gen Pol), que es común para HSV-1 y HSV-2. Debido a que la cantidad de DNA viral amplificado fue escasa, no fue posible realizar la tipificación para VHS-1 y VHS-2 mediante digestión del gen Pol con enzimas de restricción. Estas observaciones concuerdan con hallazgos anteriores, que demostraron que el gen Pol es el que se encuentra con mayor frecuencia en las lesiones de EM asociado a HSV^{9,10} y que la cantidad de DNA es reducida, dificultando la genotipificación del virus¹⁰. Finalmente, el análisis de inmunohistoquímica realizado a la biopsia mostró la presencia de linfocitos CD8+ y T CD4+, con predominio de estos últimos, confirmando lo descrito previamente en lesiones de EM asociado a HSV^{1,10}.

La presencia del gen Pol y de linfocitos T CD4+ en las lesiones de EM asociado a HSV, sugiere que esta patología es una erupción cutánea iniciada por genes de HSV (específicamente por el gen Pol), con un componente inmunopatogénico dirigido contra antígenos virales¹⁰. Se ha observado que en las lesiones no se encuentra el virus completo, sino fragmentos de DNA, principalmente el gen Pol^{9,10} y se plantea que la expresión de éste como proteína, estaría participando directamente en el desarrollo de la enfermedad. Las partículas de HSV presentes en infecciones clínicas o subclínicas de mucosas, precedentes a la aparición de EM, serían fagocitadas por macrófagos que fragmentarían y procesarían el virus, para presentar sus antígenos a los linfocitos T, que se convertirían en células T de memoria para HSV. Posteriormente, los fragmentos de DNA viral (específicamente el gen Pol), serían transportados por vía sanguínea (células CD34+) a la piel^{11,12} y expresados ahí como antígenos, siendo reconocidos por los linfoci-

tos T activados, resultando en una respuesta inflamatoria específica que se expresa clínicamente como EM¹⁰.

CONCLUSIÓN

El Eritema Multiforme (EM) ampollar es una variante infrecuente de EM, en la que se desarrollan lesiones ampollares, producto de una intensa inflamación de la unión dermo-epidérmica. La causa más común de EM ampollar es la infección por Virus Herpes Simplex (HSV). Presentamos un caso de EM ampollar extenso, en el que se confirmó el diagnóstico mediante una biopsia de piel y se demostró la presencia de HSV, mediante PCR en una costra. Los hallazgos histopatológicos, el predominio de linfocitos T CD4 en la inmunohistoquímica y la detección del gen Pol de HSV, confirman la teoría que el EM sería consecuencia de una respuesta inmune específica, contra proteínas de HSV (específicamente Pol) expresadas como antígenos en la piel.

RESUMEN

El Eritema Multiforme (EM) es una reacción cutánea aguda generalmente benigna y autolimitada, asociada a la infección por Virus Herpes Simplex (HSV). Se caracteriza por lesiones polimorfas y tipo diana en extremidades y mucosas. Presentamos un paciente de 22 años con pápulas, vesículas y ampollas, que evoluciona con un 90% de la superficie corporal comprometida en tres semanas. Se realizó una reacción de polimerasa en cadena para HSV, resultando positiva en una costra. La biopsia de piel y la tinción de inmunohistoquímica positiva para linfocitos T CD4, fueron compatibles con EM ampollar asociado a HSV. Destacamos la importancia de la correlación clínico patológica, apoyada

por el estudio virológico, en el diagnóstico de este caso de presentación atípica. Los hallazgos de laboratorio confirmaron lo descrito en la literatura respecto de la patogenia del EM asociado a HSV.

PALABRAS CLAVE

Eritema multiforme, eritema multiforme ampollar, virus herpes simplex.

REFERENCIAS

- 1) Aurelian L, Ono F y Burnett J. Herpes simplex virus (HSV) associated erythema multiforme (HAEM): A viral disease with an autoimmune component. *Dermatol Online J* [revista electrónica] 2003; 9 (1):1. Disponible en <http://dermatology.cdlib.org/91/original/haem/aurelian.html>.
- 2) Farthing P, Bagan JV y Scully C. Mucosal disease series. Erythema multiforme. *Oral Dis* 2005; 11 (5): 261-267.
- 3) García I, Roujeau J y Cruces M. Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. *Actas Dermosifiliogr* 2000; 91: 541-551.
- 4) Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L y Roujeau J. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92-96.
- 5) Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroeder W y Roujeau J. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1019-1024.
- 6) Katta R. Taking aim at erythema multiforme. How to spot target lesions and less

- typical presentations. *Postgrad Med* 2000; 107 (1): 87-90.
- 7) Schalock PC, Brennick JB y Dinulos JG. *Mycoplasma pneumoniae* infection associated with bullous erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol* 2004; 52 (4): 705-706.
 - 8) Weston WL y Brice S. Atypical forms of herpes simplex-associated erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39 (1): 124-126.
 - 9) Imafuku S, Kokuba H, Aurelian L y Burnett J. Expression of herpes simplex virus DNA fragments located in epidermal keratinocytes and germinative cells is associated with the development of erythema multiforme lesions. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 550-556.
 - 10) Aurelian L, Kokuba H y Burnett JW. Understanding the pathogenesis of HSV-associated erythema multiforme. *Dermatology* 1998; 197 (3): 219-222.
 - 11) Ono F, Sharma B, Smith C, Burnett J y Aurelian L. CD34+ cells in the peripheral blood transport herpes simplex virus DNA fragments to the skin of patients with erythema multiforme (HAEM). *J Invest Dermatol* 2005; 124: 1215-1224.
 - 12) Weston WL. Herpes-associated erythema multiforme. *J Invest Dermatol* 2005; 124 (6): 15-16.