

# HERPES ZOSTER VERRUCOSO EM DOENTES COM SIDA

VITOR AUGUSTO, ISABEL FRANCA, KAMAL MANSINHO, CARLOS ARAÚJO,  
FERNANDO BORGES, J. LUIS CHAMPALIMAUD, A. POIARES-BAPTISTA,  
CRISTINA MARTINS, J. L. ALMEIDA RICARDO

Unidade de Doenças Infecciosas e Parasitárias. Serviço de Anatomia Patológica. Hospital Egaz Moniz.  
Clínica de Dermatologia e de Venereologia. Hospital da Universidade de Coimbra.

## RESUMO

Os autores descrevem um caso clínico de Herpes Varicela-Zoster (VVZ) disseminado num doente infectado com o Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH 1) em estágio de SIDA onde se salienta o carácter hiperqueratósico e verrucoso das lesões cutâneas, a resistência à terapêutica sistémica com Aciclovir, bem como a eficácia comprovada do Foscarnet endovenoso na regressão das mesmas.

É efectuada a revisão da literatura existente sobre a matéria e são igualmente referidos outros dois casos similares da casuística do Serviço promovendo a discussão acerca dos aspectos fundamentais da etiopatogenia, diagnóstico e terapêutica das lesões causadas por Vírus DNA em doentes imunodeprimidos.

## SUMMARY

### Disseminated Herpes-Zoster in AIDS Patients

The authors describe a case of disseminated Herpes-Zoster (VZV) in an HIV 1 positive patient with AIDS.

Hyperkeratotic characteristics, Acyclovir resistance and sensitivity to Foscarnet of cutaneous lesions are the most important features of this example.

From the casuistics of the department, the authors describe two similar cases and review the medical literature with emphasis on etiopathogenic, diagnostic and therapeutic factors of lesions caused by DNA Virus in immunocompromised hosts.

## INTRODUÇÃO

Dos dezassete casos de herpes zoster verrucoso previamente publicados, incluem-se dois extraídos da casuística do nosso Serviço. Todos são relativos a doentes VIH positivos, na sua maioria em estágio de SIDA, e caracterizam-se pelo desenvolvimento de lesões crónicas verrucosas com resposta terapêutica parcial ou nula ao Aciclovir, destacando-se nestes a sensibilidade comprovada ao Foscarnet.

Os dados histopatológicos incluem aspectos atípicos, designadamente hiperqueratose marcada e hiperplasia epidérmica com papilomatose associada. A natureza herpética das lesões manifesta-se pela presença de queratinócitos multinucleados com inclusões víricas os quais

se localizam profundamente na base da lesão.

O fenómeno de resistência ao Aciclovir parece advir da deficiência da enzima timidina-quinase necessária para a metabolização do Aciclovir na sua forma activa virostática, resultando da eventual utilização prolongada de doses profiláticas.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 30 anos, raça caucasiana, VIH 1 conhecido desde Agosto de 1993, com giardíase e amebíase intestinal, diagnosticada 1 mês depois, a par de tricoleucoplasia da língua, dermite seborreica e otites de repetição.

Em Dezembro do mesmo ano teve um episódio de zona na área sacrococcígea, sensível à terapêutica com Aciclovir oral na dose de 4 grama diários, complementada por 600 mg/dia em dose de manutenção.

Alguns meses depois, com CD4 igual a 38/mm cúbico, surgiram 4 lesões vesiculosas disseminadas na face, abdómen e raiz do membro inferior direito, colocando-se o diagnóstico de Herpes Zoster recorrente. Elevou-se, novamente, a dose de Aciclovir para 4 grama/dia, observando-se ao fim de 3 semanas não só o aparecimento de uma nova lesão, como persistência das restantes que, por seu turno, se tinham tornado maiores, hiperqueratósicas e dolorosas. A respectiva configuração era ovalar, com cerca de 1 cm de eixo maior, superfície verrucosa, centrada por crosta negra e espessa, delimitada na base por halo eritematoso de aspecto inflamatório (Figs. 1 e 2). À palpação estas lesões eram bastante dolorosas.



Fig. 1 - Herpes verrucoso



Fig. 2 - Lesão herpética verrucosa delimitada por halo de eritema

A biópsia efectuada na lesão mais recente revelou o aspecto típico de vesícula herpética extensa, verificando-se simultaneamente reacção acantósica e ligeira papilomatosa na área subjacente à vesícula-crosta (fig. 3).

A imunocitoquímica para o Vírus Herpes Simplex

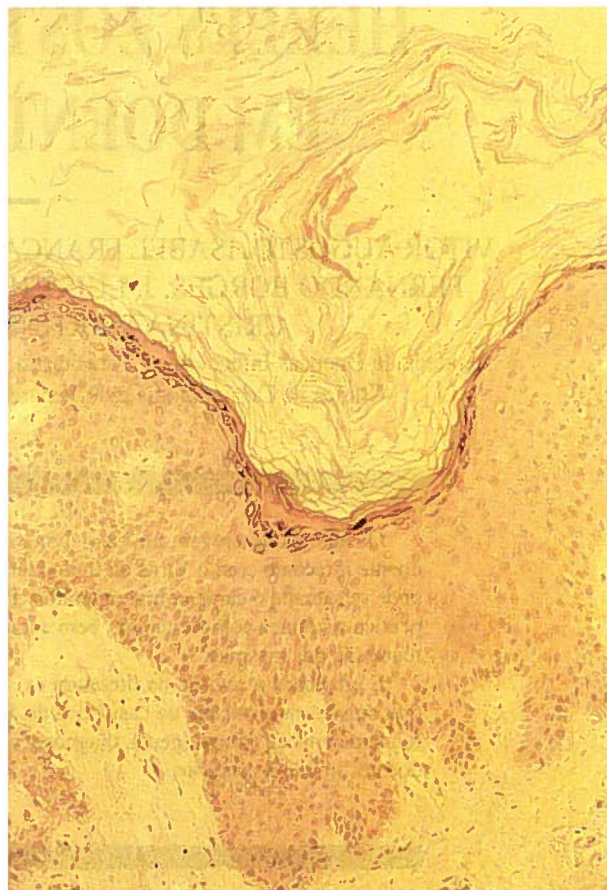


Fig. 3 - Aspecto histológico das lesões herpáticas

(VHS) foi negativa.

Substituiu-se a terapêutica em curso por foscarnet (60 mg/Kg de 8/8 horas e.v.) que se manteve durante dez dias e de que resultou regressão total das lesões.

Pela mesma altura notou-se o aparecimento de nódulo violáceo submandibular direito com documentação histopatológica de sarcoma de Kaposi.

## DISCUSSÃO

A abordagem deste caso clínico permite revelar aspectos particulares e atípicos de apresentação de lesões cutâneas de etiologia herpética num contexto de imunossupressão marcada, derivada da infecção pelo VIH.

Descrita como infecção oportunista no âmbito de imunodeficiência iatrogénica, congénita ou adquirida, em conformidade com o desenvolvimento de afecções neoplásicas malignas ou de natureza autoimune, a infecção disseminada por VVZ assume, em presença de seropositividade VIH, características singulares de que são exemplo: a raridade de apresentação que pode ser precedida ou não por episódios de zona e/ou varicela; o curso recorrente ou prolongado; o maior número e confluência das lesões,



associados a aspectos hemorrágicos, de necrose e ulceração além do acréscimo da mortalidade<sup>1</sup>.

Na nossa experiência, além destes aspectos, e à semelhança do caso aqui apresentado, observámos em mais dois doentes a instalação gradual de hiperqueratose sobre lesões persistentes de Herpes Zoster disseminado<sup>2</sup>. Clínicamente, esta hiperqueratose surge em lesões de dimensões maiores que o habitual (*fig. 4*), e instala-se de forma relativamente rápida, verificando-se muitas vezes na mesma lesão a concomitância de base vesiculosa e superfície verrucosa. Nesta fase são normalmente dolorosas. Do ponto de vista histológico a hiperqueratose traduz-se por marcada hiperplasia da epiderme que se apresenta acantósica e verrucosa, com papilomatose (*figs. 5 e 6*). No caso aqui descrito este aspecto verrucoso não é evidente nos cortes observados, possivelmente pelo facto da biópsia ter sido realizada numa lesão em fase inicial de transformação hiperqueratósica a qual, no entanto, é bem patente, do ponto de vista clínico, nas lesões da face.

Este aspecto verrucoso, porém, extremamente infrequente e invariavelmente relacionado com marcada depleção de células T CD4, embora recentemente descrito, não é exclusivo da infecção por VIH. De facto, Gallagher, em 1979, publicava um exemplo de Herpes Zoster crónico verrucoso numa doente com leucemia linfocítica aguda sob terapêutica imunossupressora<sup>3</sup>. Em 1987, a descrição clássica de Kaplan, ao referir-se a uma criança com diagnóstico de SIDA, complicado pelo desenvolvimento de lesões disseminadas crónicas acentuadamente hiperqueratósicas de Herpes Zoster, representa mais um privilegiado exemplo do carácter dermatológico atípico assumido na etiologia herpética em pacientes com marcada depressão imunitária<sup>4</sup>.

Na revisão efectuada verifica-se que de um modo geral, estas formas verrucosas de infecção por VVZ se caracterizam por distribuição disseminada<sup>2,4-11</sup>, com ex-

cepção de três casos onde a circunscrição das lesões a áreas de zona<sup>10,12</sup> ou a uma única área<sup>13</sup> constituíam um dos aspectos em causa. Uma característica particular destas disseminações é que as lesões podem ser em número muito escasso, isoladas e de localização politópica (como o presente caso), ou múltiplas e disseminadas.

A recorrência representa igualmente outra característica do herpes verrucoso, emprestando-lhe o curso de evolução crónica<sup>1,3,14-17</sup>, conseqüente à resistência ao

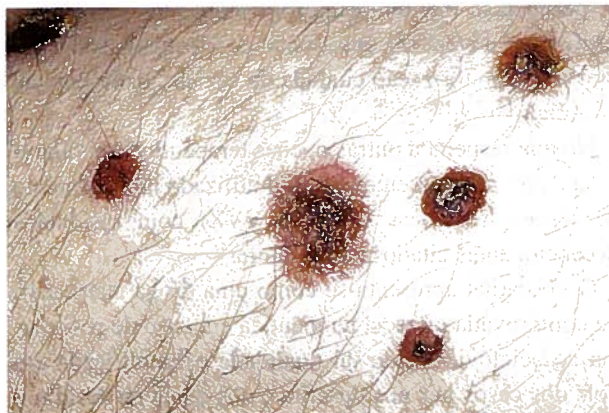


Fig. 4 - Lesão de herpes verrucoso de grandes dimensões

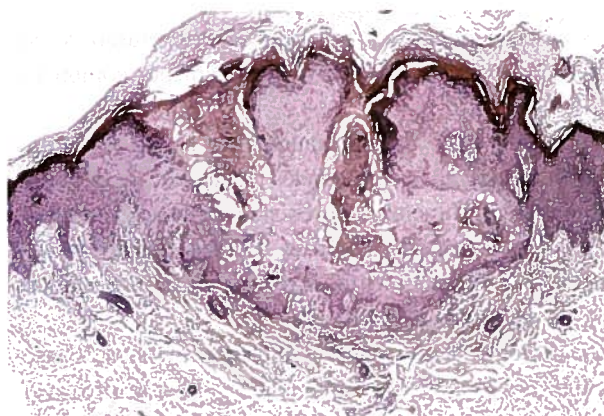
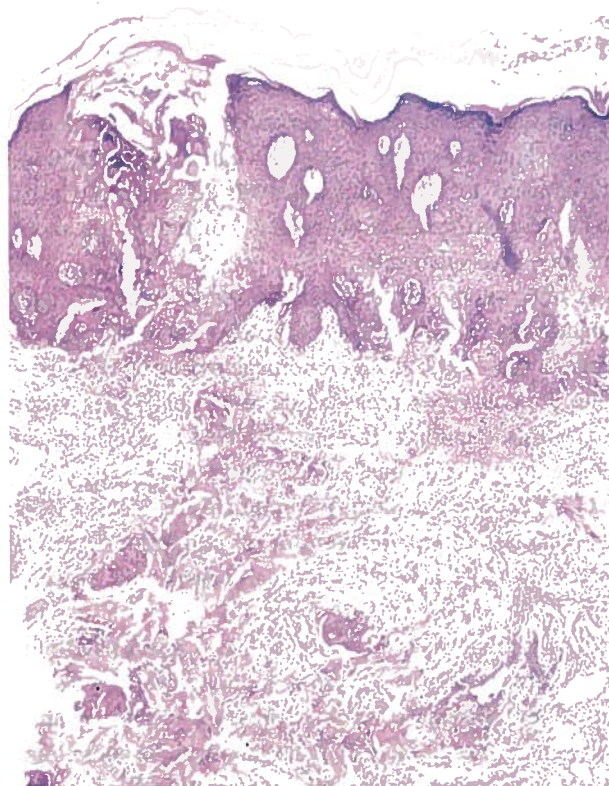


Fig. 5,6 - Marcada acantose da epiderme com papilomatose e verrucose associadas

tratamento convencional com Aciclovir e integrando-se na eventual gênese da hiperqueratose observada.

Da literatura ressalta como matéria de alguma controversia o estabelecimento das prováveis etiologias virais no desenvolvimento de lesões verrucosas cutâneas nos doentes em estágio de SIDA pelo que, o diagnóstico diferencial de exclusão assume particular relevo na destriça etiopatogénica entre os Vírus Herpes Simplex e Varicela Zoster, já que, histologicamente, as alterações citopáticas são características de infecção herpética em geral, não indicando o tipo de vírus herpes em causa<sup>10</sup>. Clínicamente, o VHS, embora também podendo possuir aspecto verrucoso, induz, em geral, lesões únicas<sup>13-18</sup> circunscritas a uma localização<sup>13</sup>, normalmente peri-orifical, cutâneo-mucosa.

O respectivo diagnóstico feito através do exame cultural afigura-se mais fácil porquanto este se trata de um vírus estável e com fraca apetência à ligação celular, contrariamente ao VVZ lábil, instável, de replicação mais lenta e com forte ligação às células, condicionando, deste modo, o seu isolamento.

A microscopia electrónica, não sendo o método adequado para a clara diferenciação dos variados tipos de vírus herpes-VHS, VVZ e citomegalovírus (CMV), permite a exclusão da presença de outras partículas virais (ex: Vírus Papiloma Humano - VPH) e a localização exacta dos vírus no interior das células.

O VVZ pode ser identificado através da técnica PCR (*Polymerase Chain Reaction*) e de imunofluorescência directa, sendo esta o indicador mais sensível de infecção por VVZ<sup>10</sup>.

Quanto à inclusão dos restantes vírus DNA na etiologia da hiperqueratose suscita-se a discussão em redor da hipotética correlação entre a presença destes agentes patogénicos nas lesões estudadas, confirmada por cultura viral, imunocitoquímica, hibridização DNA, e o seu estatuto causal nas mesmas, atendendo ao facto de que nos casos publicados a este respeito a exclusão de co-infecção com o VVZ não foi seguramente comprovada<sup>10,13,14,19</sup>.

Torna-se, deste modo, mandatário, ao nível do diagnóstico, esgotar as capacidades técnicas a fim de serem eliminadas as hipóteses de existência concomitante do VVZ sem o que persistirão as dúvidas quanto ao real papel dos restantes vírus DNA na etiopatogenia das lesões verrucosas atípicas.

A prolongada duração da infecção cutânea, consequente aos defeitos de imunidade celular e provavelmente à terapêutica profilática com Aciclovir numa fase inicial, seguida de emergência de resistência ao fármaco

antiviral no estágio mais tardio, parecem ser responsáveis pela configuração das lesões resultantes<sup>7</sup>.

Assim, a imunodeficiência grave, a resistência ao Aciclovir e a hiperqueratose surgem interligadas numa correlação etiopatogénica plausível.

A utilização de doses profiláticas de Aciclovir conduz ao desenvolvimento de estirpes resistentes, e, obviamente, à persistência de infecção viral caracterizada por uma evolução crónica, conferindo a natureza hiperqueratósica das lesões resultantes<sup>5,7,8</sup>. O carácter hiperqueratósico reflecte essencialmente, segundo Hoppenjans<sup>7</sup>, a duração da doença, em prejuízo de qualquer alteração da patogenicidade do VVZ envolvido, sugerindo Tronnier (1994) que a resistência ao aciclovir pode indiciar mudanças no genoma viral<sup>20</sup>. Outras teorias recentes atribuem um papel importante ao aumento registado nos dendrócitos (factor XIII-a positivos) situados na derme das lesões hiperqueratósicas induzidas por VVZ dos doentes infectados pelo VIH, os quais contribuiriam para um crescimento exarcebado da epiderme por via da libertação de citoquinas<sup>13,20</sup>. Igualmente defendida se encontra a tese que atribui ao decréscimo do interferão gama libertado pelas células citotóxicas e T - *helper*, diminuídas em caso de SIDA, a perda decorrente do respectivo papel inibidor na proliferação epidérmica, suscitando a hiperproliferação subjacente às lesões verrucosas<sup>13,20</sup>.

O fenómeno de resposta parcial ou nula ao aciclovir advém da modificação de actividade da enzima timidinaquinase, imprescindível para a metabolização por monofosforilação do fármaco na sua componente virostática activa<sup>7,8,20</sup>.

Por forma a minorar o risco de surgimento de resistência ao aciclovir será porventura recomendável a adopção de esquemas mais agressivos no tratamento do herpes zoster disseminado ou persistente, e por tempo mais prolongado, estendendo-se além da cura das lesões<sup>6-8,10,12</sup>. A pertinência das terapêuticas prolongadas em regime profilático deverá ser questionada e efectuada sob vigilância e monitorização cuidada da sensibilidade gradual ao Aciclovir<sup>7,8,12</sup>.

No que respeita a outras opções terapêuticas, a vidarabina é um medicamento antiviral utilizado no tratamento de lesões herpéticas (VHS e VVZ) com resultados decepcionantes citados na literatura.

O Foscarnet apresenta-se como uma droga alternativa de comprovada eficácia terapêutica em caso de resistência ao aciclovir, sendo tal qualidade exemplificada em dois dos casos por nós descritos, nos quais se decidiu a respectiva utilização.

Hoppenjans, inclusivamente, testou a eficácia *in vitro* deste fármaco pese embora não o tenha utilizado *in vivo*<sup>7</sup>, enquanto M. Tronnier confirmou este argumento, após 19 dias de tratamento, com regressão total das lesões dermatológicas numa doente VIH1 positiva com herpes zoster disseminado, previamente refractário ao Aciclovir<sup>20</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. COHEN PR, BETRANI VP, GROSSMAN ME: Disseminated herpes zoster in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1988; 84: 1076-1080
2. FRANCA I, POIARES-BAPTISTA A, ARAÚJO C, BORGES F, LÉRIAS M, MELO E, MARTINS C, RICARDO JL, CHAMPALIMAUD JL: Verrucous herpetic disseminated lesions in AIDS patients. *Eur J Dermatol* 1995; 5: 216-219
3. GALLAGHER JG, MERIGAN TC: Prolonged herpes zoster infection associated with immunosuppressive therapy. *Ann Int Med* 1979; 91: 842-846
4. KAPLAN MH, SADICK N, MC NUTT NS, MELTZER M, SARNGADHARAN MG, PAHWA S: Dermatologic findings and manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 485-506
5. WHITE JR. CR, JETMALANI S: Hyperkeratotic verrucous herpes in AIDS (Abstract) *J. Cutan Pathol* 1990; 17: 324
6. PAHWA S, BIRON K, SIM W, SWENSON P, KAPLAN JH, SADICK N, PAHWA R: Continuous varicella - zoster infection associated with acyclovir resistance in a child with AIDS. *JAMA* 1988; 260: 2879-2882
7. HOPPENJANS WB, BIBLER MR, ORME SL, SOLINGER AM: Prolonged cutaneous herpes zoster in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1048-1050
8. JACOBSON MA, BERGER TG, FIKRIG S, BECHERER P, MOOHR JW, STANET SC, BIRON KK: Acyclovir - resistant varicella-zoster virus infection after chronic oral acyclovir therapy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Int Med* 1990; 112: 187-191
9. PROSE NS: HIV infection in children. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 1223-1231
10. LÉBOIT PE, LIMOVÁ M, YEN TS, PALEFSKY JM, WHITE CR, BEYER TG: Chronic verrucous varicella-zoster virus infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Dermatopathol* 1992; 14: 1-7
11. SRUGO I, ISRAEL V, WITTEK AE, COURVILLE T, VIMAL VM, BRUNNELL PA: Clinical manifestations of varicella-zoster virus infections in human immunodeficiency virus-infected children. *Am J Dis Child* 1993; 147: 742-745
12. GROSSMAN MC, GROSSMAN ME: Chronic hyperkeratotic herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 306-308
13. SMITH KJ, SKELTON HG 3RD, FRISSEMAN DM, ANGRITT P: Verrucous lesions secondary to DNA viruses in patients infected with the human immunodeficiency virus in association with increased factor XIII-a-positive dermal dendritic cells. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 943-95
14. QUINNAN JR. GV, MASUR H, ROOK AH, et al: Herpes virus infections in the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984; 252: 72-77
15. JANIER M, HILLION B, BACCARD M, MORINET F, SCIEUX C, DEROL Y, CIVATTE J: Chronic varicella zoster infection in acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 584-585
16. ALESSI E, CUSINI M, ZERBONI R, CAVICCLINI S, UBERTI-POPPA C, GALLI M, MORONI M: Unusual varicella-zoster virus infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1011-1013
17. GILSON IH, BARNETT JH, CONANT MA, LASKIN OL, WILLIAM J, JONES PG: Disseminated ectymathous herpes varicella-zoster virus infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 637-642
18. VOGEL P, SMITH KJ, SKELTON HG 3RD, CUOZZO D, WAGNER KF: Verrucous lesions of herpes simplex in HIV+ patients *Int J Dermatol* 1993; 32: 680-682
19. BOURNÉRIAS I, BOISNIC S, PATEY O, DENY P, GHARAKHANIAN S, DUFLO B, GENTILINI M: Unusual cutaneous cytomegalovirus involvement in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1243-1246
20. TRONNIER M, PLETTENBERG A, MEIGEL NW, WOLFF HH: Recurrent verrucous herpes zoster in an HIV patients. Demonstration of the virus by immunofluorescence and electron microscopy. *Eur J Dermatol* 1994; 4: 604-607