

# INFEÇÃO CUTÂNEA POR VÍRUS CITOMEGÁLICO EM DOENTES COM SIDA

ISABEL FRANCA, A. POIARES-BAPTISTA, MARIA JOÃO PAIS, CARLOS ARAÚJO,  
MARTINHA CHORÃO, J. L. ALMEIDA RICARDO, KAMAL MANSINHO

Unidade de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Egas Moniz/Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Serviço de Anatomia Patológica. Hospital Egas Moniz. Lisboa.  
Clínica de Dermatologia e Venereologia. Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra.

## RESUMO

A infecção cutânea pelo vírus citomegálico (VCM) tem sido constatada numa diversidade de lesões inespecíficas, tornando por isso o seu diagnóstico raro e frequentemente accidental. A presença do vírus também se tem verificado em pele aparentemente sã, tanto do ponto de vista clínico como histológico, particularmente nos casos de envolvimento sistémico. Neste contexto, a biópsia cutânea e técnicas complementares como a imunocitoquímica constituem por vezes o primeiro meio de diagnóstico a assinalar a infecção sistémica.

Num total de 180 biópsias cutâneas realizadas na UDIP em doentes VIH positivos, observaram-se pela primeira vez imagens histológicas características das alterações induzidas pelo VCM em lesão inespecífica numa doente que, não tendo na altura outras manifestações extracutâneas, veio a desenvolver pouco tempo depois uma retinite por VCM, falecendo três meses mais tarde.

A partir da nossa experiência, faz-se uma revisão da literatura, definindo-se os aspectos mais relevantes do diagnóstico da infecção cutânea por VCM e das suas implicações prognósticas nos doentes com SIDA.

## SUMMARY

### **Cutaneous Cytomegalovirus Infection in AIDS Patients. A Review Article and Case Report.**

Cutaneous Cytomegalovirus (CMV) infection has been observed in a variety of nonspecific skin lesions. Because of this fact, its diagnosis is rare and frequently accidental. The presence of the virus has also been observed in apparently normal skin, from both a clinical and histological point of view. In this context, skin biopsy and immunohistochemistry are often the first means of diagnosis of systemic CMV infection.

In 180 skin biopsies carried out on HIV patients in the Infectious and Parasitic Diseases Unit, typical histopathological findings of CMV infection in a nonspecific skin lesion were observed in only one patient. Although the patient showed no extracutaneous manifestations at this time, she died soon after this diagnosis.

Because of this fact, we review the literature and discuss the difficulties and implications of the diagnosis of cutaneous CMV infection in AIDS patients.

## INTRODUÇÃO

O vírus citomegálico (VCM), embora possa ser também transmitido pelo contacto com a urina e saliva infectadas, é considerado essencialmente um vírus de transmissão sexual<sup>1, 2</sup> e partilha, juntamente com outros vírus Herpes, a capacidade de permanecer latente após uma primoinfecção que, com excepção do período neonatal, passa clinicamente despercebida em cerca de 90% dos casos. Quando se manifesta, fá-lo habitualmente sob a forma de uma síndrome mononucleósica, podendo originar igualmente síndrome febril prolongada ou hepatite vírica, geralmente anictérica. Cerca de 50% da população em idade adulta nos países industrializados e 100% nos países em desenvolvimento é seropositiva para o VCM<sup>3, 4</sup>.

Sendo controlado por mecanismos de imunidade celular, a sua reactivação é frequente nos casos da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) quando a depleção linfocitária se instala particularmente à custa das células T-Helper, com inversão do ratio  $CD_4/CD_8$ <sup>3, 5</sup>. Das diversas síndromes que se podem então verificar incluem-se a coriorretinite, esofagite, gastrite, colite, encefalite, pneumonia e infecção das supra-renais<sup>3, 5</sup>. O VCM pode ainda dar origem à infecção crónica persistente a partir de uma primoinfecção ou de uma reactivação, sendo então isolado no sangue, secreções orofaríngeas e cervicais, urina, fezes, esperma e leite materno<sup>5, 6</sup>.

Cerca de 100% dos homossexuais VIH positivos têm evidência serológica de infecção recente ou reactivada por VCM<sup>5, 7</sup> e diversos estudos demonstram infecção por VCM em 90% das autópsias de doentes com SIDA<sup>3, 5, 8</sup>, bem como a presença de virémia em 50% ou mais dos casos de SIDA<sup>5</sup>.

Todavia, tal como assinalam Jacobson e Mills<sup>5</sup>, decidir se a presença de VCM é ou não um epifenómeno da imunossupressão e qual o seu papel na fase terminal da doença é uma questão polémica, já que as manifestações orgânicas terminais são menos frequentes do que a infecção subclínica.

Apesar de todas estas evidências, o envolvimento cutâneo correspondente é bastante raro<sup>6, 9</sup>, principalmente quando comparado com as manifestações extra-cutâneas. Verifica-se contudo que mais de 50% dos casos dermatológicos foram descritos nos últimos 10 anos, paralelamente com o número crescente de doentes com SIDA<sup>6</sup>.

Descreve-se em seguida o primeiro caso português referenciado de infecção cutânea por VCM.

## CASO CLÍNICO

Uma doente de 40 anos, raça caucasiana, VIH<sub>1</sub> positiva, sem factores de risco identificáveis, com antecedentes de zona intercostal, toxoplasmose cerebral, pneumocistose e tuberculose pulmonar, queixou-se em Junho de 94 de lesão cutânea dolorosa localizada no dorso, junto à área anteriormente envolvida por herpes zoster. Tratava-se de lesão papulosa, pigmentada (*Fig. 1*), única, sem sinais inflamatórios e clinicamente incomum, tendo-se efectuado biópsia. Nesta data, as subpopulações linfocitárias revelavam depleção marcada, com inversão do ratio  $CD_4/CD_8$  ( $CD_4 = 2$ ;  $CD_8 = 43$ ). A serologia para VCM, positiva para IgM e IgG um ano antes (IgG = 145 U.A./ml), mantinha-se positiva para IgG, embora com descida da titulação (41 U.A./ml).

No exame histológico, observava-se lesão quística, folicular, na derme superficial, com muito discreta reacção inflamatória periférica (*Fig. 2*). Um outro folículo pilocebáceo apresentava alterações inflamatórias mais pronunciadas e a atrofia epidérmica era intensa. Nos



Figura 1 - Aspecto clínico da lesão papulosa e pigmentada.



Figura 2 - Quisto folicular com ausência quase total de infiltrado inflamatório (H.E.).

mesmos cortes, observavam-se também os efeitos citopáticos resultantes da infecção pelo VCM, confirmados pelos anticorpos monoclonais específicos (DAKO-CMV, CCH2). As células com inclusões intranucleares eram hiper cromáticas, arredondadas, com núcleo excêntrico, por vezes rodeado por halo claro periférico (células em *olho de coruja*), e citoplasma um pouco granuloso. Localizavam-se de modo disperso, quer nas células endoteliais vasculares (Figs. 3-4), algumas com proclividade para o lumen (os vasos encontravam-se dilatados), quer, mais raramente, nas células histiocitárias perivasculares (Fig. 5).

Um mês depois deste diagnóstico e apesar do tratamento entretanto iniciado com ganciclovir, a doente desenvolveu uma retinite por VCM, falecendo três meses mais tarde, já sob a administração de foscarnet.

## DISCUSSÃO

Embora a infecção pelo VCM seja reconhecidamente uma causa importante de morbidade e de mortalidade



Figuras 3 e 4 - Células com inclusão do VCM, de localização endotelial; ausência de infiltrado inflamatório (H.E.).

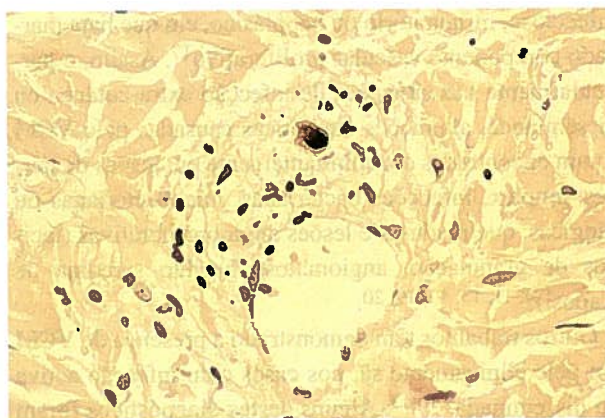


Figura 5 - Célula em *olho de coruja* na periferia de um vaso capilar (H.E.).

nos doentes com SIDA<sup>3,5</sup>, as respectivas manifestações cutâneas são raras<sup>6,9</sup>.

Os exantemas do tipo da mononucleose infecciosa e as ulcerações localizadas são as dermatoses mais frequentemente relacionadas com a forma adquirida da infecção por VCM e, como tal, consideradas específicas<sup>4,6,9,10</sup>. Os primeiros são máculo-papulosos, morbiliformes e eventualmente podem tornar-se purpúricos; quanto às ulcerações, são geralmente únicas, necróticas e têm tipicamente localização preferencial a nível genital, perianal e perineal<sup>4,6,9,11</sup>. As razões desta localização electiva são desconhecidas mas poderão relacionar-se com a colonização gastro-intestinal e consequente contaminação através das fezes<sup>4,11</sup>.

Diversos trabalhos<sup>9,10,12,13</sup> atribuem a necrose da epiderme e subsequente ulceração à isquémia e enfarte resultantes da obliteração vascular por um processo de vasculite grave, embora também possa resultar da presença do vírus nos queratinocitos<sup>13</sup>. Os exantemas que eventualmente evoluem com sinais de púrpura seriam a tradução clínica de uma vasculite de pequenos vasos<sup>9</sup>.

De resto, as lesões cutâneas são, em geral, extremamente polimorfas e inespecíficas, com mecanismos fisiopatológicos pouco esclarecidos<sup>6,9,14</sup>: nódulos, ulcerações incomuns, hiperpigmentações, placas verrucosas e erupções de vários tipos - lesões vésico-bolhosas e pustulosas, urticária, eritrodermia, petéquias e outros sinais de púrpura<sup>6,11,13,15-17</sup>. A epidermólise, num caso grave de infecção por VCM, também já foi referida<sup>18</sup>.

O seu diagnóstico é pois difícil, sendo muitas vezes efectuado de forma inesperada, acidentalmente, através da histologia<sup>9,17</sup>. Além destas, outras razões contribuem para um diagnóstico acidental de infecção cutânea por VCM: é que em muitos casos este surge associado a lesões de outra natureza, nomeadamente de carácter

infeccioso, inflamatório ou neoplásico, em que haja marcado componente vascular proliferativo<sup>17</sup>. Assim, e particularmente nas situações de infecção extra-cutânea ou disseminada, alterações citopáticas causadas pelo VCM foram encontradas concomitantemente em lesões de herpes simplex, infecções bacterianas, micobacterianas ou fúngicas, queimaduras e lesões angioproliferativas (tecidos de granulação, angiomatose bacilar, sarcoma de Kaposi)<sup>4, 11, 13, 17, 19, 20</sup>.

Outros trabalhos têm demonstrado a presença de VCM em pele clinicamente sã, nos casos com infecção activa ou disseminada<sup>9,10,17</sup>. Alguns destes diagnósticos foram achados em autópsias de doentes falecidos com infecção sistémica. Nestes casos, são considerados reveladores da infecção os seguintes aspectos histológicos: alterações nucleares típicas com inclusões gigantes, basófilas, homogéneas, rodeadas por halo claro, delimitado, por seu turno, por um anel de material nuclear (células em *olho de coruja*)<sup>9,11</sup>, e inclusões citoplasmáticas, conferindo ao citoplasma um aspecto granuloso. Estas inclusões citomegálicas podem ser encontradas em células epiteliais, endoteliais, fibroblásticas ou derivadas da medula óssea<sup>11</sup>, embora se localizem preferencialmente nos endotélios vasculares e nos macrófagos.<sup>9</sup>

Esta presença *oculta* do VCM, tanto em lesões clinicamente insuspeitas - ou porque são inespecíficas ou porque têm outro diagnóstico -, como em pele aparentemente sã, alerta-nos para dois factos: em primeiro lugar, a infecção cutânea é provavelmente muito mais frequente do que parece<sup>4,11,14</sup>; em segundo lugar, a relação de causa-efeito entre a presença do vírus e a lesão biopsada deve ser julgada com prudência<sup>4,11</sup>.

Com efeito, Horn e Hood<sup>11</sup> salientam que, tal como com muitos outros microrganismos oportunistas, também aqui é difícil decidir quando é que a presença de VCM nos tecidos se relaciona directamente com as manifestações de doença desse órgão. No caso da pele, alguns dos mecanismos fisiopatológicos implicados nas lesões consideradas específicas foram já referidos no início desta discussão.

Finalmente, o VCM pode ser também encontrado *histologicamente oculto* em lesões dermatológicas de doentes com infecção disseminada<sup>14</sup>, sendo nestes casos identificado por cultura, técnicas de imunocitoquímica ou de *polymerase chain reaction* (PCR) a partir de biópsias cutâneas incluídas em parafina. A hibridização *in situ*, que tem a vantagem de só requerer fragmentos do DNA viral, mostrou-se tão sensível como as culturas virais<sup>6</sup>. Na ausência de alterações típicas da morfologia celular, o diagnóstico de VCM pode no entanto ser sus-

peitado perante a constatação de uma vasculite com infiltração neutrofílica dos pequenos vasos da derme e/ou a observação de citomegalias com formas irregulares, hipercromasia nuclear e citoplasma granuloso<sup>9,10,14</sup>. De notar ainda que por vezes as alterações podem estar localizadas apenas no tecido celular subcutâneo, sem participação da derme e epiderme<sup>10</sup>.

Contudo, tão ou mais importantes do que o significado patogénico de todas estas observações são as suas implicações prognósticas, as quais têm sido amplamente discutidas<sup>4,6,9,11,14,17</sup>.

A necessidade de definir essas implicações é tanto mais pertinente quanto é reconhecido que outros exames auxiliares do diagnóstico - como os exames serológicos - podem colapsar no contexto da imunossupressão e particularmente da SIDA<sup>6,11,21</sup>. No caso concreto da disseminação por VCM, foi referida a queda do título de anticorpos específicos<sup>12</sup>, não havendo qualquer alteração das titulações noutros casos<sup>6,11,21</sup>.

De qualquer modo, tal como Horn e Hood<sup>11</sup>, também Swanson e Feldman<sup>14</sup> assinalam a dificuldade em definir em que medida é que o diagnóstico de infecção por VCM inicialmente estabelecido pela biópsia cutânea pode interferir no prognóstico. A discussão que se impõe é, pois, a de saber se a presença do vírus na pele reflecte uma infecção localizada ou antes um envolvimento sistémico.

Sabe-se que na infecção cutânea a localização preferencial do vírus nos vasos da derme parece resultar quer da sua reactivação local a partir de uma fase de latência, quer da colonização endotelial no decurso duma disseminação hematogénea (virémia)<sup>9,17</sup>.

Para Toome *et al*<sup>6</sup>, a constatação de VCM na pele é nitidamente um factor de mau prognóstico, referindo, a propósito, um trabalho em que a infecção cutânea se associa a uma taxa de mortalidade na ordem dos 85% em seis meses.

Para todos os efeitos, os autores mostram-se unânimes em afirmar que estes doentes devem ser cuidadosamente avaliados a fim de se detectar precocemente o envolvimento de outros órgãos (retinite, pneumonia) ou mesmo uma disseminação<sup>4, 9, 11, 14</sup>, de modo a intervir atempadamente com o tratamento específico.

Na elaboração do presente trabalho, revimos 180 biópsias cutâneas efectuadas em 149 doentes VIH positivos da Unidade de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Egas Moniz, no período compreendido entre Outubro de 1991 e Abril de 1995. Cerca de 9% dos doentes, (14) tinham infecção extra-cutânea activa por VCM (13 casos de retinite, 1 caso de esofagite). As

lesões cutâneas mais biopsadas foram lesões neoplásicas - 31,6% (57) -, das quais 23,8% (43) correspondiam a sarcomas de Kaposi.

## CONCLUSÃO

Apenas no caso aqui publicado, observámos células com inclusões citomegálicas na proximidade de uma lesão folicular. Este diagnóstico não estava nas nossas expectativas e obviamente que não relacionámos a presença do VCM com a lesão encontrada, sendo antes interpretada como uma presença casual. No momento da biópsia, a doente não revelava qualquer sinal de infecção activa por VCM, mas um mês mais tarde desenvolveu uma retinite, vindo a falecer três meses depois.

Este caso veio assim corroborar trabalhos anteriores nos seguintes aspectos:

1º) A raridade do envolvimento cutâneo por VCM. Este foi o primeiro caso diagnosticado, apesar de outros doentes terem "factores de risco" para uma presença acidental do vírus na pele (infecção extra-cutânea activa e/ou lesões neoplásicas com componente angioproliferativo);

2º) O mau prognóstico do envolvimento cutâneo por VCM em doentes com SIDA, particularmente quando a presença deste vírus é anunciada através da biópsia de pele. Neste caso, houve infecção extra-cutânea um mês depois e morte ao fim de quatro meses. Os anticorpos anti-VCM tinham, entretanto, diminuído.

Deste modo, relativamente aos doentes com SIDA gravemente imunocomprometidos e que não tenham o diagnóstico de infecção por VCM, queremos deixar aqui, em termos conclusivos, algumas notas que se afiguram importantes:

1) As ulcerações cutâneas necróticas, principalmente aquelas com localização ano-genital ou perineal, merecem especial atenção e devem ser biopsadas;

2) A pesquisa de eventual presença de células infectadas por VCM deve ser sempre efectuada em biópsia cutânea de qualquer tipo de lesão dermatológica;

3) Na ausência de lesões dermatológicas, mas perante suspeita de infecção disseminada por VCM, a biópsia em pele aparentemente sã deve ser efectuada, incluindo então derme profunda e hipoderme;

4) Na ausência de alterações citopáticas típicas, deverão ser cuidadosamente procurados sinais indirectos da presença do VCM, ponderando-se a realização de imunocitoquímica em caso de suspeita de infecção disseminada;

5) O diagnóstico de infecção por VCM efectuada através de biópsia cutânea deverá implicar pronta inves-

tigação para detecção de outras localizações do vírus, a fim de se poder intervir precocemente com a terapêutica específica.

**NOTA: À data da ocorrência deste caso, a Unidade de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Egas Moniz era dirigida por José Luís Chamalimaud, que sempre promoveu a investigação clínica dos casos dermatológicos colhidos na Unidade, incentivando a sua apresentação e/ou publicação. Gostaríamos, por isso, de lhe dedicar este trabalho.**

## BIBLIOGRAFIA

1. DREW WL, MINTZ L, MINER RC, SANDS M, KETTERER B: Prevalence of Cytomegalovirus in Homosexual Men. *J Infect Dis* 1981; 143: 188-192.
2. ADIMORA AA, HAMILTON H, HOLMES KK, SPARLING PF: Cytomegalovirus as a Sexually Transmitted Infection. In: *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw-Hill 1994: 155-161.
3. DREW WL: Cytomegalovirus Infection in Patients with AIDS. *J Infect Dis* 1988; 158: 449-456.
4. HORN TD, HOOD AF: Cytomegalovirus is Predictably Present in Perineal Ulcers from Immunosuppressed Patients. *Arch Dermatol* 1990; 126: 642-644.
5. JACOBSON MA, MILLS D: Serious Cytomegalovirus Disease in the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1988; 108: 558-594.
6. TOOME BK, BOWERS KE, SCOTT GA: Diagnosis of Cutaneous Cytomegalovirus Infection: a review and report of a case. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 857-863.
7. MINTZ L, DREW WL, MINER RC, BRAFF EH: Cytomegalovirus Infections in Homosexual Men: an Epidemiologic Study. *Ann Intern Med* 1983; 98: 326-329.
8. REICHERT CM, O'LEARY TJ, LEVENS DL, SIMRELL CR, MACHER AM: Autopsy Pathology in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Pathol* 1983; 12: 357-382.
9. PARISER RJ: Histologically Specific Skin Lesions in Disseminated Cytomegalovirus Infection. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 937-946.
10. LIN C-S, PENHA PD, KRISHNAN M, ZAK FG: Cytomegalovirus Inclusion Disease of the Skin. *Arch Dermatol* 1981; 117: 282-284.
11. HORN TD, HOOD AF: Clinically Occult Cytomegalovirus Present in Skin Biopsy Specimens in Immunosuppressed Hosts. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 781-784.
12. MINARS N, SILVERMAN JF, ESCOBAR MR, MARTINEZ AJ: Fatal Cytomegalic Inclusion Disease. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1569-1571.
13. 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.
14. SWANSON S, FELDMAN P: Cytomegalovirus Infection Initially Diagnosed by Skin Biopsy. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 113-116.
15. HUMPHREYS DM, MYERS A: Cytomegalovirus Mononucleosis with Urticaria. *Postgrad Med J* 1975; 51: 404-406 (in PARISER RJ, 1983).
16. BHAWAN J, GELLIS S, UCCI A, CHANG TW: Vesicobullous Lesions Caused by Cytomegalovirus Infection in an Immunocompro-

mixed Adult. J Am Acad Dermatol 1984; 11: 743-747.

17. GARCÍA-PATOS V, PUJOL RM, CURELL R, MORAGAS JM: Cytomegalovirus-Induced Cytopathic Changes in Skin Biopsy Specimens: Clinico-pathologic Study in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome and an Active Extra-cutaneous Cytomegalovirus Infection. Arch Dermatol 1992; 128: 1552-1553.

18. MÜLLER-STAMOU A: Epidermolysis in a Case of Severe Cytomegalovirus Infection. Br Med J 1974; 3: 609-610.

19. KWAN T, KAUFMAN H: Acid-fast Bacilli with Cytomegalovirus

and Herpes Virus Inclusions in the Skin of an AIDS Patient. Am J Cl Pathol 1986; 85: 236-238.

20. ANGRIT P, JAMES WD, SKELTON HG, SMITH KJ: Concurrent Epidermal Involvement of Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus in Two HIV-Infected Patients. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 500-506.

21. DYLEWSKI D, CHOU S, MERIGAN T: Absence of Detectable IgM Antibody During Cytomegalovirus Disease in Patients with AIDS. N Engl J Med 1985; 309 (8): 493.

# CENTRO DE DOCUMENTAÇÃO E INFORMAÇÃO

*um serviço da Ordem  
à sua ordem!*

## Pesquisa Bibliográfica Gratuita

Pode ser realizada pessoalmente, ou através de pedido por telefone, fax ou carta, fornecendo palavras chave, de preferência em inglês. São fornecidos resumos dos artigos.

### Aquisição de Artigos:

ESC. 450\$00, se o artigo se encontrar no país.

ESC. 2.100\$00, por cada 10 páginas, por artigo,

se o artigo fôr obtido através da British Library, em Inglaterra.

Av. Almirante Gago Coutinho, 151  
1700 LISBOA • PORTUGAL



Contacto: Maria Teresa Sousa  
Tel. (351-1) 842 71 00  
Fax (351-1) 842 71 01