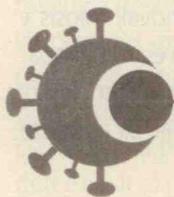


Queratoconjuntivitis y Esofagitis Herpética



*Zoraida Ramírez Ortiz, Est. Facultad de Medicina,
U de Antioquia.*

Caso clínico

Paciente de 35 años de edad, vendedor, residente en la ciudad de Medellín (Antioquia), que consulta por cuadro consistente en fiebre subjetiva de 48 horas de evolución y afección ocular que comenzó con ojo rojo y prurito intra y extra ocular asociado a sensación de quemazón en ojo derecho. Un día antes de consultar presenta edema palpebral y epífora por el mismo ojo, acompañados de dolor, visión borrosa, disminución de la agudeza visual y fotofobia progresiva en ojo izquierdo. Horas antes de su ingreso al hospital, comienza disfagia para sólidos que progresa a odinofagia tanto con sólidos como con líquidos, pirosis y dolor retroesternal tipo urente, lo que limita el consumo de alimentos.

En la revisión por sistemas, el paciente tenía historia de herpes labial recurrente en los dos últimos años, y se le había diagnosticado conjuntivitis alérgica durante el último año, para lo cual se protegía del sol con lentes oscuros, pero no recibía otro tipo de tratamiento. Además, refirió pérdida de peso no cuantificada en los últimos seis meses, y actualmente presentaba rinorrea y tos no productiva de quince días de evolución.

No tenía antecedentes personales de gastritis o reflujo gastroesofágico; tampoco había historia de tabaquismo ni consumo de drogas intravenosas, aunque sí tomaba licor ocasionalmente, su preferencia sexual era heterosexual, sin pareja estable, y no tenía hijos. Ningún otro conviviente se encontraba con sintomatología similar.



Al examen físico se encuentra un paciente en regulares condiciones generales, consciente, orientado, de contextura delgada. Temperatura de 39.5 grados centígrados, frecuencia cardiaca de 112 lpm, y presión arterial de 120/70 mmHg; veinte respiraciones por minuto; con blefaritis superior e inferior en ambos ojos, de predominio derecho, y dos vesículas con base eritematosa sobre el párpado derecho. En la biomicroscopía ocular presentaba hiperemia de los vasos del limbo, inyección conjuntival, miosis y células y/o exudados en la cámara anterior; además, había disminución en la transparencia de la córnea en ambos ojos debido al edema e infiltración estromal en anillo; la presión intraocular era de 25 mmHg y, el fondo de ojo estaba normal. La agudeza visual era de 20/25 en OD y 20/60 en OI.

En la inspección de garganta se observó enrojecimiento, irritación e inflamación orofaríngea; se palparon ganglios preauriculares y cervicales menores de 10 mm. A nivel cardiopulmonar, el paciente se encontraba clínicamente normal. Abdomen, sin hallazgos importantes, no se observó ningún otro tipo de lesión en piel diferente a la ya descrita en párpados.

¿Cómo proceder con este paciente?

La manera de concebir el enfoque inicial en un paciente que presente fiebre y prurito, debe hacerse de dos maneras. La primera, está dirigida a agotar las ayudas diagnósticas específicas, tales como pruebas de sangre, cultivos, biopsia de piel y mucosas, imagenología, etc.; y en segundo lugar, es importante determinar qué tan afectado está el paciente y si hay compromiso de cualquier otro órgano, para establecer acertadamente el diagnóstico, el tratamiento y un pronóstico, sin olvidar la reseña epidemiológica de las enfermedad en una población dada.

La sospecha clínica fue que el padecimiento del paciente fuese de origen infeccioso y esto llevó a que se solicitaran los respectivos exámenes de laboratorio, los cuales arrojaron los siguientes resultados:

Hemoglobina: 13.8 g/dl (rango normal 13.5-17.0 g/dl); conteo de células blancas: $9.9 \times 10^9/l$ (rango normal $3.5-12.5 \times 10^9/l$), con 60% de neutrófilos, 30% de linfocitos, 10% de monocitos, recuento de plaquetas: 190000/ul (150000-450000/ul). El paciente estaba hiponatémico (sodio de 126 mmol/l, con rango normal entre 135-145) pero las funciones renal y hepática fueron normales. La proteína C reactiva fue de 140 mg/l (valor normal < 10 mg/l). Se tomaron para estudio microbiológico hisopados de piel y conjuntiva mediante barrido de fondo de saco conjuntival y biopsia del epitelio corneal bajo anestesia local.

En los análisis de la secreción conjuntival y raspado de córnea (examen directo, Gram, KOH y cultivos para bacterias) no se observaron bacterias ni hongos. Los estudios también fueron negativos para *Acanthamoeba spp.*

El estudio citológico del contenido de las vesículas oculares y la tinción con azul de toluidina (test de Tzanck), mostraron la presencia de efecto citopático y áreas con células gigantes multinucleadas características de la infección herpética. Posteriormente, para confirmar la infección por este microorganismo, se realizó inmunofluorescencia directa de las secreciones y raspados corneales tomadas de ambos ojos; la fluorescencia indicó la presencia del antígeno viral. La reacción en cadena de polimerasa para determinar el genoma viral indicó que efectivamente se trataba de una infección por virus herpes simple tipo 1 (VHS-1).

Con todos los hallazgos anteriores, aunados a la queratitis epitelial dendrítica encontrada en córnea; se diagnosticó una queratoconjuntivitis herpética.

El siguiente paso consistió en determinar la causa de la odinofagia y del dolor torácico del paciente; el electrocardiograma permitió descartar un infarto agudo de miocardio y una pericarditis; también se descartó costocondritis. Con lo anterior, se pensó que la irritación de la garganta y la odinofagia eran producto del malestar generado por la reactivación herpética, y que esto, más la tos irritativa de quince días de evolución, explicaban en parte el dolor torácico.

Como terapia se inició Aciclovir oral, 400 mg dos veces al día, y Trifluorotimidina tópica en ambos ojos. Este tratamiento fue continuado por seis días durante los cuales el paciente no mostró ninguna mejoría; además, continuaba hiporéxico y presentó hematemesis leve; por tal motivo, se le realizó una fibroscopia del tracto gastrointestinal superior que mostró erosiones y ulceraciones mucosas de diferentes tamaños, unas a manera de sacabocado y otras de forma geográfica, en esófago distal y medio. Se tomaron biopsias del tejido esofágico que revelaron una esofagitis grave, con marcado proceso inflamatorio de composición mixta en el endotelio de los vasos capilares, pero sin fenómeno de necrosis fibrinoide. El examen histológico mostró cuerpos de inclusión intranucleares de Cowdry tipo A; este hallazgo, sumado al de las células gigantes multinucleadas, es una característica distintiva de la esofagitis herpética. La tinción inmunohistoquímica con anticuerpos específicos contra el VHS-1 fue positiva en el núcleo de las células epiteliales esofágicas.

En suero los títulos de IgG por ELISA para VHS-1 fueron positivos todo el tiempo, mientras que los títulos de IgM aumentaron gradualmente, mostrando un notable incremento hacia el día 15. Estos datos revelaron que se trataba de una recurrencia, no de una infección primaria.



Para la esofagitis, se le administró tratamiento hemostático con lavados de agua fría y trombina en spray, además de ranitidina intravenosa.

Posteriormente, se empezaron nuevas investigaciones para lograr determinar por qué el tratamiento inicial con aciclovir no había sido efectivo, y porqué el paciente había presentado una diseminación herpética grave al esófago distal y medio. Lo primero que se sospechó fue una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1), ya que el paciente no había podido resolver la recurrencia del VHS-1 y, por el contrario, se había diseminado; aunque el paciente no refería factores de riesgo para sospechar una infección por VIH-1, las pruebas pertinentes fueron llevadas a cabo. La prueba de Elisa reactiva en dos ocasiones y un Western Blot confirmatorio hicieron el diagnóstico de una infección por VIH-1. El conteo de células T CD4+ fue $<100 \text{ mm}^3$ y la carga viral (RNA viral) fue de 16000 copias/ml.

El paciente fue hospitalizado y manejado con altas dosis de aciclovir intravenoso (10 mg/kg cada 8 horas). Este antiviral tiene una excelente actividad contra el VHS-1 y, aunque menos potente, también es efectivo contra el virus varicela zoster y un poco menos efectivo contra el citomegalovirus y el virus Epstein Barr. También se le continuó la administración de Trifluorotimidina tópica en los dos ojos; este tratamiento es efectivo para prevenir daño corneal, o al menos para disminuir la gravedad de la sintomatología. Adicionalmente, el paciente comenzó a recibir terapia antirretroviral con un cóctel compuesto por 300 mg de zidovudina (dos veces al día), 150 mg/bid de lamivudina y 800 mg de indinavir sulfato (tres veces al día).

La temperatura rápidamente se normalizó, y las vesículas en los ojos descamaron a los siete días de tratamiento. El paciente recibió alimentación por sonda nasogástrica durante 15 días y fue dado de alta después de un mes de estadía en el hospital.

Revisión del tema y discusión

El VHS es un miembro de la subfamilia *Alphaherpesviridae*, tiene un tamaño promedio de 150-200 nm, es un virus envuelto, icosaédrico y el genoma está constituido por un ADN de doble cadena. El VHS ha sido subclasificado en VHS tipos 1 y 2, y aunque son diferentes comparten muchos antígenos. El tipo 1 está asociado usualmente con infecciones por encima de la cintura, mientras que el tipo 2 se asocia con infección por debajo de la cintura; pero en la actualidad, dada la variedad de prácticas sexuales o partos vaginales de madres con infección activa, este patrón de asociación podría verse invertido en algunos casos.

El VHS presenta un gran tropismo por el tejido neural y viaja por transporte retrógrado a través de los axones, para alojarse en los ganglios donde desarrolla una infección latente.

La infección primaria por VHS-1 ocurre usualmente en la infancia; a la edad de 5 años, el 60% de la población ha sido infectada. La infección por VHS-1 puede estar asociada con infecciones del tracto respiratorio superior no específicas, aunque puede ser asintomática. El virus se disemina usualmente por contacto directo con superficies mucosas. El sitio más común de infección primaria es el área que recorre el nervio trigémino; usualmente ocurre por medio de gotas de saliva o contacto oral directo. El virus infecta las células que tienen el receptor apropiado en su membrana celular y la infección generalmente es localizada. Después de la infección primaria o productiva (producción de partículas virales), se inicia el periodo de latencia en el ganglio trigémino, donde se "esconde" y mantiene hasta que las condiciones sean las mejores para iniciar un episodio de reactivación. El estrés, la fiebre, el trauma, las enfermedades infecciosas, la menstruación, la exposición a la luz ultravioleta, el desequilibrio hormonal, etc, son factores asociados con reactivación; cuando ésto ocurre, el virus es liberado de la célula, viaja por las terminales axonales (puede infectar otros nervios) y finalmente aparecen las lesiones características de la infección por VHS. La reactivación puede o no estar asociada con enfermedad y la severidad varía de una persona a otra y en la misma persona según las circunstancias.

La infección por VHS-1 puede originar una serie de enfermedades graves en humanos; entre ellas se encuentran las infecciones orofaciales y oculares, el eczema herpético, la parálisis de Bell, la encefalitis herpética, la meningitis aséptica, la enfermedad visceral y el panadizo herpético. Por ser el VHS-1 un virus neurotrópico y establecer una infección latente, los pacientes que han tenido una infección corneal tienen un alto riesgo de recurrencia a lo largo de toda la vida. Los episodios prolongados o recurrentes de queratitis herpética puede conllevar a una disminución de la visión, o visión borrosa, debido a que se desarrolla queratitis herpética estromal, que es el estado avanzado de la enfermedad. La infección ocular, aunque puede ser primaria, se presenta de manera más común como una reactivación.

Diferentes estudios epidemiológicos han reportado que entre el 81 y 88% de la población puede estar infectada por el VHS, pero de este porcentaje, sólo el 11.9% de los pacientes tiene una enfermedad ocular que afecta ambos ojos durante el mismo o diferentes episodios. La conjuntivitis herpética es mucho más frecuente en individuos atópicos o en hospederos inmunocomprometidos, en quienes la afección ocular suele ser bilateral. Tanto la respuesta inmune humoral como la respuesta inmune celular, son importantes para el control de la infección por virus herpes, pero la más importante es la respuesta inmune celular.

En la infección ocular, la replicación viral y la respuesta inmunológica a la infección son las responsables de los cambios destructivos asociados con necrosis estromal de



la córnea, queratitis estromal inmune y endotelitis. El herpes virus también produce destrucción de los nervios corneales con disminución de la sensibilidad corneal.

El diagnóstico diferencial de una queratoconjuntivitis herpética, debe hacerse con otros tipos de queratitis viral (como la causada por adenovirus) y con queratitis bacterianas (causadas por bacterias Gram negativas), sin olvidar la producida por *Acanthamoeba* spp, que aunque infrecuente es potencialmente grave.

Las conjuntivitis por adenovirus son frecuentes y altamente contagiosas, se transmiten por secreciones respiratorias y por contacto directo. En este tipo de infección se puede diferenciar dos trastornos: i) *fiebre faringoconjuntival*, caracterizada por fiebre, faringitis y conjuntivitis, con secreción acuosa y adenopatías cervicales; y ii) la *queratoconjuntivitis epidémica*, caracterizada por un comienzo brusco de secreción acuosa, inflamación de los ganglios regionales, enrojecimiento ocular, sensación de cuerpo extraño, edema del párpado y, a los 10 o 15 días, aparición de opacidades discretas en la córnea que pueden llegar a durar hasta 21 días y producir hemorragias subconjuntivales. Aunque la conjuntivitis por adenovirus puede mimetizar a la herpética, es importante anotar que la localización de las vesículas típicas es diferente.

Por otra parte, la conjuntivitis bacteriana, a diferencia de la viral cuya secreción es acuosa, tiene secreción de tipo purulento y la córnea se observa opaca con infiltrados blanquecinos y no se asocia con vesículas en la piel de los párpados. La queratitis por protozoarios tipo *Acanthamoeba* spp. es muy similar a la producida por el virus herpes, pero a ella se asocian factores de riesgo como traumas, prácticas de deportes acuáticos, uso de lentes de contacto con higiene inadecuada, etc.; además, se caracteriza porque no ocasiona lesión en párpados.

Diagnóstico

Algunas de las presentaciones clínicas de la infección por el VHS-1, tales como el herpes labial recurrente, son tan características que la confirmación con pruebas de laboratorio no es requerida. Cuando las manifestaciones clínicas no son tan claramente identificables, por ejemplo lesiones atípicas o vesículas no del todo visibles, o las infecciones con herpes genital que están confinadas al cervix, son necesarios los hisopados o "barridos" de tracto genital, garganta, ojo o piel, según corresponda el caso. El conjunto de pruebas diagnósticas disponibles para la valoración de un paciente con VHS incluyen el estudio directo (test de tzanck), la inmunohistoquímica, inmunofluorescencia directa e indirecta, la serología, el cultivo viral y la PCR en casos muy específicos.

Dentro de estas posibilidades diagnósticas, el cultivo viral es esencial para hacer el diagnóstico definitivo; este cultivo debe hacerse tempranamente, usualmente pocos

días después de la aparición de los síntomas, y tarda alrededor de 14 días en arrojar resultados. La ventaja es que permite aislar el virus y determinar el tipo (VHS 1 o 2), causante de la infección. Además, los cultivos celulares permiten evaluar el efecto citopático característico del VHS, el cual es evidente entre 18 y 72 horas, pero puede requerir hasta 5 o 10 días, por lo cual no es muy utilizado. Las vesículas contienen alto título viral y pueden ser detectados en el 90%.

Las pruebas inmunológicas permiten detectar antígenos del virus en cultivo celular o de una muestra directa en las primeras 5 horas. La PCR tiene igual especificidad y posiblemente más sensibilidad que los cultivos celulares, pero no es ampliamente usada, ya que requiere además de un técnico experto y un equipo especializado; por el alto costo, la disponibilidad en los centros de atención clínica es muy baja.

Coinfección VHS / VIH

Muchos pacientes VIH-1 positivos pueden estar coinfectados con otros tipos de virus; entre ellos, los más frecuentes son algunos miembros de la familia Herpesviridae. En los pacientes VIH-1+ puede ocurrir una infección primaria por VHS, pero la gran mayoría de las infecciones herpéticas ocurre por reactivación del virus latente. Es decir, en situaciones graves de inmunosupresión, como la causada por la infección por VIH-1, el virus herpes reinicia un nuevo ciclo productivo, con infección de células epidérmicas, ulceraciones que se agravan y una curación más difícil de lograr.

Además, es frecuente que los pacientes infectados por el VIH-1, quienes reciben múltiples tratamientos para diferentes enfermedades, desarrollen resistencia a algún tipo de medicamento. El aciclovir, por ejemplo, inhibe la replicación viral mediante la inhibición de la síntesis de ADN. Para que el aciclovir sea funcional, primero debe ser activado (fosforilado) por la cinasa de timidina viral y convertido a aciclovir monofosfato. La resistencia al aciclovir se produce por alteraciones en la cinasa de timidina o en la polimerasa de ADN. Por lo tanto, el aciclovir no es activado a su forma monofosfato y las enzimas celulares no pueden catalizar las posteriores fosforilaciones. Este fenómeno de resistencia al aciclovir se ha observado principalmente en los pacientes con SIDA, en quienes las cepas de virus herpes resistentes necesitan mayores concentraciones del medicamento para la resolución de infecciones herpéticas.

Hacer el diagnóstico de VHS en las lesiones de mucosa oral, esófago o conjuntiva, en individuos infectados con el VIH-1, es supremamente importante pues la presencia de dichas lesiones indican que la inmunosupresión ha progresado. Además, podrían predecir la etapa en la que se encuentra la enfermedad y ser usada como marcador clínico para medir la eficacia de diferentes tratamientos para enfermedades particulares,



así como también ayudar a determinar el promedio de tiempo adecuado para iniciar HAART, o algún tipo de profilaxis para las infecciones oportunistas frecuentemente asociadas a la infección por VIH-1; sin embargo, existen otros parámetros para el seguimiento de los pacientes con VIH-1, pues un paciente sin infección clínicamente activa por VHS, no puede estar seguro que su estado de inmunocompetencia es ideal.

Las úlceras orales por VHS en pacientes inmunocomprometidos suelen extenderse a la mucosa no queratinizada de la orofaringe y el esófago; otras lesiones herpéticas, como las que causa el citomegalovirus, pueden también extenderse localmente causando dolor severo en la deglución y hasta llegan a diseminarse sistémicamente. También se ha especulado que la diseminación de los herpes virus al esófago podría ocurrir debido a su reactivación y viaje por el nervio vago.

La odinofagia y la disfagia son síntomas comunes en los pacientes con SIDA. La causa más frecuente de ellos es la candidiasis esofágica. Otras causas comunes son VHS y citomegalovirus, y más raramente la criptosporidiosis. La esofagitis por VHS y citomegalovirus es tratada con agentes antivirales como el aciclovir o el ganciclovir, respectivamente.

En pacientes VIH-1+, pacientes con neoplasias hematológicas o pacientes transplantados, la severidad de estas enfermedades por VHS varía desde una forma leve transitoria hasta una enfermedad fatal fulminante, comprometiendo órganos sólidos. El tracto gastrointestinal es el principal afectado y puede presentar lesiones en cualquier porción, desde la boca hasta el ano. La muerte es muy rara en personas inmunocompetentes.

Es importante tener en cuenta que hay enfermedades "oportunistas" que permiten por sí solas sospechar el diagnóstico de SIDA, en aquellos casos en que la confirmación del estado VIH-1 positivo no es posible, como en los menores de 18 meses que son hijos de madres VIH-1+, en quienes la prueba de ELISA no es confiable. En particular, los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC), proponen que en un paciente mayor de un mes de edad toda infección por VHS que cause una úlcera mucocutánea que persista durante más de un mes, o la infección por VHS que cause bronquitis, neumonitis o esofagitis, es definitiva de SIDA siempre y cuando no se presente otra causa de inmunodeficiencia y no se conozca el estado de anticuerpos contra el VIH-1.

El caso clínico que se presenta es de un paciente que tenía historia de dos años de recurrencia de herpes labial y antecedentes de conjuntivitis alérgica, lo que favoreció el asentamiento de la conjuntivitis herpética; además, la queratoconjuntivitis grave bilateral y la esofagitis herpética, sumadas a una infección crónica por el VIH son un ejemplo claro de las exacerbaciones clínicas que un paciente inmunocomprometido puede presentar. Finalmente, los cultivos confirmaron la infección por VHS.

Debido al incremento en el número de personas infectadas por el VIH-1 y el posterior desarrollo del SIDA, los trastornos como los que aquí se acaban de mencionar (Queratoconjuntivitis y Esofagitis Herpética), entre otras enfermedades oportunistas que aquejan esta población de pacientes, necesitan esfuerzos dirigidos a solucionar al menos en poca cuantía, el advenimiento de dichas co-morbilidades. El seguimiento adecuado para saber en que momento se necesita la profilaxis para evitar infecciones oportunistas que van en detrimento de la calidad de vida de estos pacientes también es de vital importancia.

Bibliografía

White DO, Fenner FJ. Medical Virology. Fourth edition, California 1995. capítulo 20 Herpesviridae.

Goodman JL. Infections caused by HSV. En: Hoeprich PD, Jordan C, Ronald AR, eds: infections disease. 5ta ed. Philadelphia 1994, JB Lippincott.

Remeijer L, Maertzdorf J, Buitenwerf J, Osterbaas A, Verjans G. Corneal Herpes Simplex Virus Type 1 Superinfection in Patients With recrudescient Herpetic Keratitis. IOVS, February 2002, Vol. 43(2).

Arango K, Mejía LF, Abad JC. Córnea y enfermedades externas. En: Fundamentos de cirugía:Oftalmología. 1ra ed. Corporación para Investigaciones Médicas. Medellín 2001.

Bradley Scharf. Viral eyelid infection. Chap 40. En: Krachmer, Mannis, Holland. CORNEA (Fundamentals, Diagnosis and Management). Vol 1, 2nd ed. Philadelphia 2005.

Aurelian L. Herpes Simples Virus. En: Clinical Virology Manual. 3rd ed. Specter S, Hodinka R, Young SA. Washington 2000. 384-409.

Halberstadt M, Machens M, Gahlenbek K-A, Böhnke M, Garweg J G. The outcome of corneal grafting in patients with stromal keratitis of herpetic and non-herpetic origin. Br J Ophthalmol 2002;86:646-652.

Souza P M, Holland E J, Huang A J. Bilateral Herpetic Keratoconjunctivitis. Ophthalmology 2003;110:493-496.



Esta cuarta edición reemplaza pero no sustituye a la tercera. Hemos incluido desde luego, todo los capítulos necesarios para responder por los "Principios de Virología" pero muchos capítulos de la edición anterior siguen vigentes. Recomendamos, por tanto, que la tercera edición no sea descartada.

En esta oportunidad se han incluido varios capítulos nuevos, así: en primer lugar el capítulo sobre Replicación viral se dividió en dos para 'dosificar' la introducción a la materia; se introdujo un capítulo sobre técnicas moleculares avanzadas para el diagnóstico y la investigación; y se presenta una innovación en la trayectoria del libro al incluir cuatro "Reportes de caso", con los cuales se amplía la utilidad del texto a un público más amplio, a la vez que permite mirar la aplicación de los principios en una perspectiva clínica.

ISBN 978-958-8483-03-0



9 789588 483030