

Lupus eritematoso sistémico e infección herpética.

Herpetic infection in sistemic lupus erithematosus.

CUELLAR Luis¹, PAZ Eliana², CALVO Armando², SILICANI Armando².

¹Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

²Unidad de Inmunología y Reumatología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

SUMMARY

We report our experience in the treatment of patients with Sistemic Lupus Erythematosus (SLE) and Herpetic Infections (HI) seen in our Department of Medicine from 1985 to 1991. During this period we have seen 135 patients with SLE, 15 of them had HI, 13 were females. Three of them had active SLE, in the remaining 12 patients there was no reactivations of the disease. Fourteen were taken prednisone or immunosupresive drugs. There was dermatol involvement at the cervical , dorsal and lumbar areas, more frequently at the two last levels. The conclusions were that HI was more frequently seen with inactive SLE and it did not change the course of the SLE disease; HI did not spread through any part of the body. (*Rev Med Hered 1993; 4(3): 135-139*)

KEY WORDS: Lupus, sistemic lupus erythematosus, herpetic infections.

RESUMEN

Comunicamos la experiencia en el manejo de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) e infección herpética (IH), de la Unidad de Inmunología y Reumatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia, en el período 1985-1991. En esos años se atendieron 135 pacientes lúdicos de los cuales 15 (11.1%) presentaron cuadro clínico compatible con IH, trece fueron mujeres. Tres pacientes tenían LES activo; de los 12 inactivos ninguno se activó al presentarse la IH. Catorce pacientes se encontraban en tratamiento con prednisona y/o inmunosupresores. Se encontró compromiso dermatomal a nivel cervical, dorsal y lumbar; siendo más frecuente a nivel dorsal bajo y lumbar alto (10/14). En un caso se realizó serología para investigar IH, la cual fue positiva por Elisa para VHS-1, negativa para VHS-2 y VHZ. Concluimos que las IH se presentan mayormente en pacientes con

LES inactivo y no modifican el curso de la enfermedad lúpica, tienen un curso clínico favorable, no se observa diseminación de IH. (*Rev Med Hered* 1993; 4(3): 135-139).

PALABRAS CLAVE: Lupus, lupus eritematoso sistémico, infección herpética.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con Lupus Eritematoso (LES) están predispuestos al desarrollo de infecciones diversas ([Cuadro N°1](#)), debido a las alteraciones de la inmunidad producidas por la misma enfermedad, por la insuficiencia renal que generalmente se asocia y por las altas dosis de corticoides y citotóxicos que son usados en su tratamiento ([Cuadro N°2](#)) (1-5).

Entre las infecciones prevalentes se encuentran las virales, y entre ellas, las del tipo herpético, principalmente Herpes Zoster (VHZ) y Herpes Simplex (VHS); las que ocurren como resultado de una nueva exposición de una infección antigua (6-7).

En el presente trabajo comunicamos la experiencia clínica recogida de 15 pacientes con LES e infección herpética (IH), atendidos en la Unidad de Inmunología y Reumatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia, entre los años 1985-1991.

MATERIAL Y MÉTODO

Retrospectivamente se evaluaron todas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico definido de LES, según criterios diagnósticos de ARA (10), atendidos en la Unidad de Inmunología y Reumatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia entre los años 1985-1991, se separaron aquellas en las que se describía cuadro dérmico vesicular de distribución dermatomal, sugerente de IH.

Se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, tipo de lesión histológica, tratamiento recibido, actividad y/o reactivación del LES con la infección; de acuerdo a los criterios de actividad utilizados en nuestra unidad: Puntaje acumulado según la presencia (1 punto) o ausencia (0 puntos) de compromiso definitivamente atribuido al LES, en cada uno de los ítems siguientes:

1. Estado general: Fiebre y/o baja de peso
2. Dérmico: Rash malar y/o alopecia y/o vasculitis
3. Mucoso: Ulceras orales y/o nasales
4. Articular: Artritis
5. Muscular: Miositis
6. Pulmonar: Serositis y/o neumonitis
7. Cardiovascular: Pericarditis y/o miocarditis
8. Linforeticular: Adenomegalia y/o hepatoesplenomegalia
9. Gastrointestinal: Dolor abdominal y/o suboclusión
10. Neurológico: Cefalea y/o convulsiones y/o focalización
11. Psiquiátrico: Psicosis
12. Hematológico: Anemian y/o linfopenia y/o leucopenia y/o trombocitopenia

13. Renal: Alteración en el sedimento urinario y/o elevación de la relación úrea/creatinina y/o pérdida de la función renal (caída reciente en la depuración de creatinina)

Se consideró activo al paciente que reunió al menos dos criterios de actividad al mismo tiempo.

RESULTADOS

En el período 1985-1991 se atendieron 135 pacientes lúpicos, de los cuales 15 presentaron cuadro clínico compatible con IH, siendo la frecuencia de presentación de 11.1%. Trece fueron mujeres.

El promedio de edad fue 25.3 años (rango: 13-43 años); el tiempo de enfermedad promedio 36.4 meses (rango: 4-120 meses). Tres pacientes tenían actividad lúpica al momento de desarrollar la IH; de los 12 que se encontraban inactivos, ninguno se activó con la aparición del Lupus. ([Cuadro N°3](#)).

Catorce pacientes tuvieron biopsia renal: 10 (71.42%) con glomerulonefritis difusa lúpica (OMS IV) y 4 (28.52%) glomerulonefritis mesangial (OMS II).

El tratamiento de lupus al momento de presentar la IH, fue el siguiente: Doce pacientes estaban recibiendo prednisona (PDN), tres a dosis mayores de 20mg/d; cinco recibían además pulsos endovenosos de ciclofosfamida (CF) y uno de metilprednisolona (MP), como terapia de mantenimiento. La PDN era administrada regularmente desde un año antes de aparecer el brote; la CF se administró en forma mensual endovenosa en las 12 semanas previas, y un paciente recibió su noveno pulso de MP una semana antes. Un paciente al presentar la infección herpética no tenía signos de actividad y se encontraba sin tratamiento desde hacía un año.

Características clínicas de la infección herpética

Cuatro pacientes tuvieron dolor previo en la zona comprometida. Se encontró compromiso dermatomal a nivel cervical, dorsal y lumbar; siendo más frecuente a nivel dorsal bajo y lumbar alto (71.4%). Dos presentaron neuralgia post infecciosa que revirtió en un mes.

Un paciente contó con investigación serológica de infección herpética. La paciente presentaba lesiones vesiculares la mayoría de distribución dermatomérica y algunas en pequeños racimos aislados a lo largo del brazo derecho; tenía dolor de leve intensidad en la zona comprometida. Tuvo prueba de Elisa para VHS-1 positiva, VHS-2 negativa y prueba de inmunoperoxidasa para VHZ negativa.

DISCUSIÓN

La familia herpetoviridae está integrada por un gran grupo de virus DNA causantes de enfermedad humana; reconociéndose dos géneros:

- a) Género Herpes Virus: Virus Herpes Simples (VHS) tipo I y II; Virus Varicela Zoster (VVZ o VHZ) y Virus Epstein Barr (VEB).

b) Género Citomegalovirus (CMV)

Se distinguen dos síndromes clínicos: el VHZ y el VHS producen infección asociada a lesiones dérmicas (vesículas prominentes); mientras que VEB y CMV se asocian a síndrome de mononucleosis (7, 8,9).

Recientemente se ha descrito un sexto tipo de herpes virus humano: VHH-6 (19) que se ha relacionado con cuadros de exantema súbito.

Es difícil diferenciar clínicamente entre el VHZ y el VHS; si bien las infecciones primarias del VHS son por lo común periorales, oculares o genitales, inicialmente puede haber afección cutánea a otro nivel, llegando algunas veces a ser extensas y similares al VHZ (7, 8, 9); por lo general, el dolor es menos severo y no se mantiene una estricta distribución dermatomérica, la cual es patognomónica de VHZ (11, 12, 14).

La primera comunicación de infección herpética asociada a LES se remonta a 1949 (15), desde entonces hasta la actualidad existe escasa información en la literatura mundial sobre esta asociación. En nuestro medio no existen estudios previos que aborden el tema.

Se estima que el VHZ afecta un 10% de la población general en algún momento de su vida, siendo mayor su incidencia en las personas de edad avanzada y en los pacientes que presentan alteraciones de la inmunidad celular (linfoma, LES, etc.) (20).

La frecuencia de VHZ en pacientes con LES varía en la literatura entre 9% - 43.3% ([Cuadro N°4](#)) (13, 15, 16), reconociéndose una mayor presentación en los pacientes que han recibido ciclofosfamida (17).

Esta predisposición se explicaría por la alteración en el paciente lúdico de la inmunidad celular, como lo sugiere el estudio de Nagasawa, quien encontró una frecuencia de infección de 43%; además en su serie sólo el 30% tuvieron reacción de hipersensibilidad retardada a antígenos de VHZ, a pesar de una historia de infección, mientras en una población normal sin infección todos tuvieron reacción normal de piel positiva (6).

Moutsopoulos, publicó una serie de 83 pacientes con nefritis lúpica que recibieron inmunosupresores, presentando 18 (21%) cuadro clínico de VHZ; el curso fue benigno, y ninguno requirió tratamiento antiviral, el VHZ apareció cuando la enfermedad estaba inactiva y no produjo exacerbación de la misma (13). La mayor parte de publicaciones remarcan que la infección herpética se presenta en pacientes lúdicos con actividad leve o inactiva y que la infección no exagera o reactiva la misma (1, 2, 4, 13).

Nagasawa encuentra títulos de anticuerpos contra VHZ significativamente más elevados en pacientes con LES con o sin VHZ, que en la población normal, sugiere que ésta podría ser la explicación para que no exista diseminación del VHZ en pacientes con LES a diferencia de lo que sucede con otras enfermedades (linfoma, leucemia, etc.) (6).

De 15 pacientes estudiados en nuestra serie, 14 fueron identificados clínicamente con VHZ; en un caso hubo sospecha de VHS atípico versus VHZ en diseminación temprana, por

presentar algunas lesiones vesiculares fuera de la distribución dermatomal asumida por la mayoría; al realizar la serología (ELISA) se documentó infección por VHS-1; este hallazgo puede sugerir que no se están diagnosticando casos atípicos de VHS, catalogándolos erróneamente como VHZ en diseminación.

Para solucionar esta encrucijada, idealmente debería identificarse el virus en todo paciente con infección herpética. Los métodos disponibles en la actualidad para la tipificación del virus herpes son: ELISA, fijación del complemento, anticuerpos monoclonados, inmunoperoxidasa, microneutralización y cultivos (7, 8, 9, 22, 12, 21).

Llama la atención la forma de presentación del VHS en uno de nuestros pacientes, éste sería el primer caso del que tenemos noticia de un paciente lúdico con infección atípica por VHS. El curso benigno que adoptó, al igual que los casos con VHZ, debe hacernos reevaluar la inmunología de la infección herpética en el paciente con LES; parecería ser que el paciente lúdico está lo suficientemente inmunocomprometido como para desarrollar la infección pero no tanto como para presentar diseminación o complicaciones.

Los pacientes evaluados tuvieron un curso agudo y benigno, sin recibir terapia antiviral, comportamiento ya mencionado en la literatura (13); diferente de otro tipo de pacientes inmunosuprimidos (linfoma, leucemia, trasplantados, SIDA, etc.). Por los hallazgos ya mencionados el tratamiento antiviral no estaría justificado en los pacientes con LES e infección por herpes zoster sin diseminación, quedando por evaluar su uso en los casos no diseminados por VHS.

En conclusión, las IH se presentan mayormente en pacientes con LES inactivo y no exacerbaban la enfermedad lúpica; el curso clínico fue favorable, no se observó diseminación de la IH. En el paciente lúdico se debe promover el estudio serológico para confirmar e identificar el tipo de IH, sobre todo en cuadros de presentación atípica. Queda por evaluar el rol del tratamiento antiviral en pacientes con LES e IH no diseminado.

Correspondencia:

Dr. Luis Cuellar
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
Av. Prolongación Primavera s/n. San Borja. Lima, Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Staples P, Gerdin D, Decaer J & Gordon R. Incidence of infection in Systemic Lupus Erythematosus. *Arth Rheum* 1974; 17(1): 1-10.
2. Perez D, Androm R & Goldstein I. Infection in patients with SLE. *Arth Rheum* 1979; 22(12): 1326-1333.
3. Stuck A, Munder C & Frey F. Risk of infectious complication in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infec Dis* 1989; 11(6): 954-963.
4. Hellman D, Petri M, Whiting O'Keefe Q. Fatal Infections in SLE: The role of opportunistic organism. *Medicine* 1987; 66(5): 341-348.

5. Ginzler E, Diamond H, Kaplan D et al. Computer analysis of factors influencing frequency of infections in SLE. *Arth Rheum* 1978; 21(1): 33-44.
6. Nagasawa K, Yamauchi Y, Tada Y & col. High incidence of Herpes Zoster in patients with SLE: an immunological analysis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49(8): 630-633.
7. Straus SE: Introducción a los Herpes Viridae. En Mandel G, Douglas R y Bennett J. (eds): *Enfermedades Infecciosas Principios y prácticas*. Cap 117. Editorial Médica Panamericana S.A. 1990: 1201-1207.
8. Hirsch M: Virus Herpes Simples. En Mandel G, Douglas R y Bennett J (eds): *Enfermedades Infecciosas Principios y prácticas*. Cap 118. Editorial Médica Panamericana S.A. 1990; 1207-1216.
9. Whitly R: Virus Varicela Zoster. En Mandel G, Douglas R y Bennet J (eds): *Enfermedades Infecciosas Principios y prácticas*. Cap 119. Editorial Médica Panamericana S.A. 1990; 1216-1222.
10. Tan E, Cohen A, Fries J et al. The 1982 revised Criteria for the clasification of SLE. *Arth Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
11. Krugman S, Wolf R: Infecciones por Virus Varicela zoster. En Krugman S (ed): *Enfermedades infecciosas*. Cap 32. 6ta ed. Nueva Editorial Interamericana S.A. 1979; 412-431.
12. Atlas Dermatológico Erupciones Vesiculares. Schering corporation USA. Bloonfield NY, 1975.
13. Moutsopoulos H, Gallagher J, Decker J et al. Herpes Zoster in patients with SLE: *Arth Rheum* 1978; 21(7): 798-802.
14. Gantz N, Gleckman R, Brown R & Exposito A. *Manual of Clínicas Problems in Infectius Disease*, 2nd ed. Litle Brown and Company, 1986; 373.
15. Hamaguchi T, Kotani Y, Imanaca S, et al. Lupus Erythematosus and Herpes Zoster. *MIE Med J* 1970; 19: 189-192.
16. Straus S, NIH Conference. Herpes Simplex Virus Infection: Biology treatment and Prevention. *Ann Intern Med* 1985; 103:404-419.
17. Balow J: Lupus Nephritis: Natural History, prognosis and treatment. *Clin Imm Allergy* 1986; 6(2): 353-366.
18. Hirschman SH. Viral infections in immunosuppressed patients. *New York State J of Med*: 1984; 241-244.
19. Roger H, Dincan M, Peigue-Lafeville et al: Manifestations cutanées des infections a herpes virus chez les immunodeprimés. *Nouv Dermatol* 1990 ; 9(2) : 116-119.
20. Strauss SE. Varicella Zoster virus infection : biology, natural history, treatment and prevention. *Ann Intern Med* 1988; 108:221-237.
21. Bustamante C, Wade J. Herpes Simplex Virus Infection in the Immnocompromised Cancer patient. *J. Clin Oncology* 1991; 9(10): 1903-1915.