

Herpes zoster diseminado en paciente con tratamiento con leflunomida

Gallegos-Segura EN¹, Barbosa A¹, Tirado-Sánchez A², Mercadillo-Pérez P³, Ponce-Olivera RM⁴

Resumen

El herpes zoster diseminado se define como más de 20 vesículas por fuera del dermatoma primario afectado y los inmediatamente adyacentes; afecta predominantemente a pacientes inmunodeprimidos en 10 a 40%; por ejemplo, pacientes con trastornos linfoproliferativos (1.9 veces más riesgo), conteo de CD4 <200, en el síndrome de reconstitución inmunitaria, postrasplantados, diabéticos, con neoplasias y en tratamiento con quimioterapia o glucocorticoides sistémicos. Se comunica el caso de un paciente de 52 años de edad, con dermatosis de seis días de evolución, constituida por vesículas, costras hemáticas y exulceraciones, así como fiebre no cuantificada. Tenía el antecedente de artritis reumatoide de dos meses de diagnóstico en tratamiento con leflunomida. Se realizó biopsia de piel para microscopia de luz y citodiagnóstico de Tzanck, los cuales, al correlacionar con la clínica, fueron compatibles con herpes zoster diseminado. La prueba de ELISA para VIH y el panel para hepatitis B y C fueron negativos; el resto de los estudios de laboratorio estaba dentro de parámetros normales. Se inició tratamiento intrahospitalario con aciclovir 600 mg IV cada 8 horas durante siete días, con remisión del cuadro.

PALABRAS CLAVE: herpes zoster diseminado, leflunomida, artritis reumatoide.

Dermatol Rev Mex 2017 May;61(3):240-244.

Disseminated herpes zoster in a patient treated with leflunomide.

Gallegos-Segura EN¹, Barbosa A¹, Tirado-Sánchez A², Mercadillo-Pérez P³, Ponce-Olivera RM⁴

Abstract

Disseminated herpes zoster is defined as more than 20 vesicles outside the primary dermatome affected and immediately adjacent; it affects predominantly immunocompromised patients by 10 to 40%; those with lymphoproliferative disorders (1.9 times increased risk), CD4 count <200, in immune reconstitution syndrome, post-transplanted patients, diabetics, with neoplasms and chemotherapy or systemic

¹ Residente de Dermatología.

² Médico adscrito al servicio de Dermatología.

³ Jefe del servicio de Dermatopatología.

⁴ Jefe del servicio de Dermatología.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: junio 2016

Aceptado: julio 2016

Correspondencia

Dr. Andrés Tirado Sánchez
atsdermahgm@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Gallegos-Segura EN, Barbosa A, Tirado-Sánchez A, Mercadillo-Pérez P, Ponce-Olivera RM. Herpes zoster diseminado en paciente con tratamiento con leflunomida. Dermatol Rev Mex. 2017 mayo;61(3):240-244.

glucocorticoids. We report the case of a male patient, aged 52 year-old, with a skin disease presented 6 days earlier, constituted by vesicles, blood crusts and exulcerations and also unquantified fever. He had a history of rheumatoid arthritis diagnosed two months ago, treated with leflunomide. Skin biopsy was performed for light microscopy and Tzanck cytodiagnosis, which were compatible with disseminated herpes zoster. The ELISA test for HIV and hepatitis B and C tests were negative; other laboratory studies were within normal parameters. Intrahospital treatment was initiated with acyclovir 600 mg IV every 8 hours for 7 days, with remission of the symptoms.

KEYWORDS: disseminated herpes zoster; leflunomide; rheumatoid arthritis

¹ Residente de Dermatología.

² Médico adscrito al servicio de Dermatología.

³ Jefe del servicio de Dermatopatología.

⁴ Jefe del servicio de Dermatología.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Andrés Tirado Sánchez
atsdermahgm@gmail.com

ANTECEDENTES

El herpes zoster diseminado se define como más de 20 vesículas por fuera del dermatoma primario afectado y los inmediatamente adyacentes; afecta predominantemente a pacientes inmunodeprimidos en 10 a 40%, es decir, sujetos con trastornos linfoproliferativos, quienes tienen 1.9 veces más riesgo de padecerlo, pacientes con conteo de CD4 $\leq$ 200, en el síndrome de reconstitución inmunitario, pacientes postrasplantados, diabéticos, con neoplasias y en tratamiento con quimioterapia o glucocorticoides sistémicos. Aparece a una edad promedio de 65 años. El cuadro clínico se manifiesta como vesículas que se diseminan cinco a ocho días posteriores a la erupción local, que pueden hacerse hemorrágicas o necróticas y asientan sobre base eritematosa, acompañadas de dolor neuropático, tipo urente y fiebre. La tasa de recurrencia es elevada, por lo que se administra aciclovir a 10 mg/kg (o 500 mg/m²) intravenoso.¹

El herpes zoster se debe a la reactivación del virus de la varicela zoster secundaria al decremento en la inmunidad específica de células T para el virus, a nivel local ocurre la reactivación

en las células ganglionares nerviosas, con posterior diseminación hematógena. Se menciona de igual forma una mutación en el virus de la varicela zoster.²

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 52 años de edad que acudió en mayo de 2014 al servicio de Urgencias del Hospital General de México, por padecer una dermatosis generalizada que afectaba todos los segmentos corporales, la mucosa oral y anal. Estaba constituida por vesículas de pared flácida, contenido serohemático y fondo eritematoso, algunas confluentes, exulceraciones, costras sanguíneas y dos úlceras de fondo eritematoso, con bordes regulares, bien delimitadas. Inició su padecimiento seis días previos a acudir al servicio de Urgencias, con vesículas dolorosas en las nalgas, que se diseminaron al resto de los segmentos; tres días posteriores se agregó fiebre no cuantificada, sin predominio de horario (Figuras 1 a 3).

El paciente padecía artritis reumatoide de dos meses de diagnóstico, en tratamiento con leflunomida, 20 mg vía oral cada 24 horas; tenía



Figura 1. Herpes zoster diseminado a todos los segmentos corporales.



Figura 2. Herpes zoster con afectación facial.

un tatuaje casero realizado siete años previos y relación sexual hombre-hombre 20 años previos sin protección.

Con base en los datos clínicos se emitió el diagnóstico clínico presuntivo de herpes zoster



Figura 3. Vesículas de contenido hemorrágico que se agrupan en racimos sobre una base eritematosa abarcando más de un dermatoma y áreas de necrosis.

diseminado. Se realizó prueba rápida para VIH, prueba de ELISA para VIH y panel para hepatitis viral que fueron negativos; el resto de los estudios de laboratorio estaba en parámetros normales. El citodiagnóstico de Tzanck reportó infección por herpes virus; la biopsia de piel en sacabocado del antebrazo izquierdo reportó ortoqueratosis laminada, acantosis leve e irregular, con alargamiento y ensanchamiento de los procesos interpapilares. Hacia el centro del corte se observó dentro del epitelio, fenómeno de balonización y degeneración reticular de los queratinocitos, con formación de una ampolla intraepidérmica que contenía células multinucleadas y con cambios citopatológicos que daban núcleos en imagen de "vidrio despulido", así como numerosos restos fibrinoides, neutrófilos y linfocitos. La dermis superficial mostró un moderado infiltrado inflamatorio por linfocitos, histiocitos y neutrófilos (Figuras 4 y 5).

Con los datos clínicos e histopatológicos se realizó el diagnóstico de herpes zoster diseminado.

Se inició tratamiento con aciclovir 600 mg IV cada 8 horas durante siete días, con mejoría clínica, por lo que se decidió su egreso a domicilio.

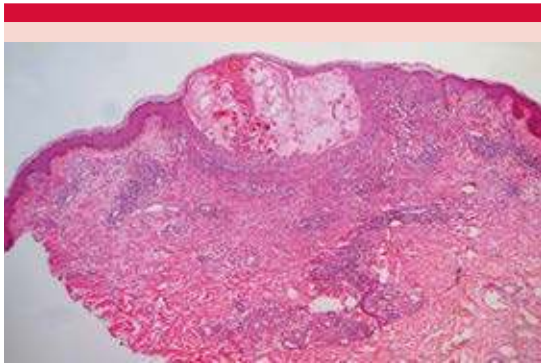


Figura 4. Hacia el centro del corte dentro del epitelio se observa fenómeno de balonización y degeneración reticular de los queratinocitos, con formación de una ampolla intraepidérmica que contiene células multinucleadas y con cambios citoplasmáticos que dan imagen de “vidrio despulido”, así como numerosos restos fibrinoides, neutrófilos y linfocitos (H y E, 10X).

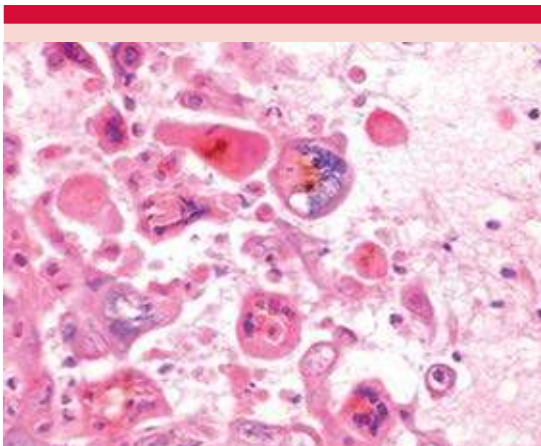


Figura 5. Células multinucleadas con agregados que dan imagen en “bolsa de canicas”, al igual que otras tantas con cambios citoplasmáticos que dan imagen en “vidrio despulido” (H y E, 40X).

DISCUSIÓN

El virus de la varicela zoster es el único virus capaz de producir dos síndromes diferentes; el de la varicela y el del herpes zoster. Pertenece a la subfamilia de *alfaherpesviridae* (junto con los

virus del herpes tipos 1 y 2); es un virus ADN de doble cadena de aproximadamente 200 nm de diámetro. El herpes zoster afecta principalmente a adultos mayores de 50 años, con incidencia de 2.5 por cada 1,000 personas/año.³

Aunque no está bien aclarada la patogénesis, se cree que durante la primoinfección, el virus se disemina desde la mucosa y la piel hacia las terminaciones nerviosas sensitivas, desde ahí, de manera centrípeta, alcanza las células del ganglio dorsal, donde se mantiene en un estado latente. Posteriormente se reactiva como un probable resultado de la disminución de la inmunidad celular tipo T. Esta característica ocurre comúnmente en personas de la tercera edad, con VIH, otras enfermedades con inmunodepresión o en sujetos en terapia inmunosupresora.⁴

Las manifestaciones clínicas inician como dolor o parestesias de cuatro días a dos semanas previas a la dermatosis. Posteriormente aparecen pápulas y vesículas en las 12 a 24 horas siguientes, la aparición de nuevas lesiones se observa en un periodo no mayor a siete días. Tres días después aproximadamente aparecen pústulas que evolucionan a costras en siete a diez días. Entre las principales complicaciones están la neuralgia posherpética, que afecta a 10-15% de los pacientes, pero aumenta hasta 60% en pacientes mayores de 60 años. En la histología se observan células gigantes multinucleadas y células epiteliales con inclusiones intranucleares acidofílicas. Sus diagnósticos diferenciales principales son: infecciones por herpes simple en dermatomas, dermatitis por contacto, reacciones por artrópodos, infecciones bacterianas o virales localizadas. Las pruebas moleculares como hibridación *in situ* y la reacción en cadena de polimerasa tienen mayor sensibilidad.⁵

Aunque de forma no tan común, los pacientes inmunocompetentes tienen riesgo de padecer una forma diseminada (incluso 40%), definida

como la existencia de más de 20 vesículas fuera del dermatomo primario, en un dermatomo adyacente, en la primera semana.⁶⁻⁸

El tratamiento en este tipo de casos es intravenoso por lo que se prescribe aciclovir 8-10 mg/kg, tres veces al día durante 7 a 10 días, con vigilancia estrecha de la función renal y con tratamiento hemodinámico adecuado para evitar la formación de cristales del fármaco en los túbulos renales.^{2,9}

En este artículo se comunicó el caso de un paciente con diagnóstico de artritis reumatoide en tratamiento con leflunomida. Es bien sabido que la enfermedad por sí misma o la inflamación descontrolada puede desencadenar un efecto directo en el sistema inmunológico, predisponiendo a las infecciones; sin embargo, de manera alternativa, las infecciones pueden estar relacionadas con los medicamentos administrados, principalmente con los inmunosupresores.¹⁰

La leflunomida se introdujo en 1998 para el tratamiento de la artritis reumatoide, es un agente antirreumático modificador de la enfermedad, su metabolito activo A771726 inhibe la síntesis *de novo* de pirimidina, a través de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa, reduciendo así la proliferación de las células B y T.^{11,12} Los efectos secundarios más reportados en la bibliografía son diarrea, náusea, vómito, alopecia, hepatotoxicidad, efectos hematológicos e infecciones. Jenks y colaboradores¹² estudiaron a 171 pacientes en Nueva Zelanda que recibieron leflunomida contra la artritis reumatoide a dosis de 20 mg/día, de los que 11 padecieron infecciones severas, entre ellas herpes zoster diseminado. No probaron una relación causa-efecto directa, pero afirman que las infecciones progresan rápidamente en pacientes que ingieren este medicamento y que el lavado del fármaco con colestiramina se recomienda ampliamente. Wu

y su grupo¹⁰ encontraron que los pacientes que recibieron leflunomida como tratamiento contra la artritis reumatoide padecieron infecciones severas (neumonía, pielonefritis, candidosis oral, tuberculosis pulmonar, celulitis, herpes zoster diseminado) que requirieron hospitalización. Como factores de riesgo asociados con herpes zoster diseminado están la edad avanzada, diabetes mellitus y dosis elevadas diarias de glucocorticoides sistémicos (>7.5 mg/día). Aunque en general este medicamento es bien tolerado y los pacientes responden de manera favorable, su administración se ha asociado con aumento del riesgo de complicaciones por infecciones.

REFERENCIAS

1. Yoon KJ, Kim SH. Disseminated herpes zoster in an immunocompetent elderly patient. *Korean J Pain* 2013;26:195-198.
2. Gupta S, Gupta S, Thomas M. Herpes Zoster with disseminated lesions. What is it? *J Med Life* 2013;26:84-85.
3. McCrary ML, Severson J, Tying SK. Varicella zoster virus. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:1-14.
4. Weinberg JM. Herpes Zoster: epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(6 Suppl):S130-S135.
5. Gomez E, Chernev I. Disseminated cutaneous herpes zoster in an immunocompetent elderly patient. *Infect Dis Rep* 2014;6:5513.
6. Shin BS, Na CH, Song IG. A case of human immunodeficiency virus infection initially presented with disseminated herpes zoster. *Ann Dermatol* 2010;22:199-202.
7. Mabuchi T, Yamaoka H, Kato M. Case of disseminated vesicles of herpes zoster developing one day before the onset of local eruption in a hospitalized immunocompromised patient. *Tokai J Exp Clin Med* 2013;38:52-54.
8. España A, Redondo P. Update in the treatment of herpes zoster. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97:103-114.
9. Yoo HG, Yu HM. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide. *Mod Rheumatol* 2013;23:709-715.
10. Wu GC, Xu XD, Huanq Q. Leflunomide: friend or foe for systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2013;33:273-276.
11. Caporali R, Caprioli M. DMARDs and infections in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2008;8:139-143.
12. Jenks KA, Stamp LK, O'Donnell JL. Leflunomide-associated infections in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:2201-2203.