

Herpes hipertrófico nasal em paciente vivendo com HIV/AIDS

Nasal hypertrophic herpes in a person living with HIV/AIDS



Matheus Rocha Gonçalves^{1*}

Alessandra Moraes Barros Vieira²

¹ Instituto de Infectologia Emílio Ribas - São Paulo - SP - Brasil

² Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Serviço de Dermatologia - São Paulo - SP - Brasil



Submetido: 31 Julho 2023

Aceito: 18 Setembro 2023

Publicado: 11 Dezembro 2023

***Autor para correspondência:**

Matheus Rocha Gonçalves

E-mail: matheus.rocha.goncalves@hotmail.com

RESUMO

Lesões hipertróficas causadas pelo vírus herpes simplex são apresentações incomuns descritas usualmente em pacientes imunossuprimidos. Estas condições são frequentemente desafiadoras, tanto no seu diagnóstico quanto no manejo. Falhas terapêuticas aos antivirais de primeira linha são comuns e outras estratégias de tratamento são frequentemente necessárias, como o uso de imunomoduladores e até a ressecção cirúrgica. Aqui descrevemos o caso de uma pessoa vivendo com HIV que foi diagnosticada com herpes hipertrófico em nariz, refratário aos tratamentos convencionais.

Descritores: Infecções oportunistas relacionadas com a AIDS; Dermatopatias virais; Infecções por herpesvírus; Medicamentos antivirais; Imiquimode; Procedimentos de cirurgia plástica; Relato de caso.

ABSTRACT

Hypertrophic lesions caused by herpes simplex virus are uncommon presentations usually described in immunocompromised patients. These conditions are often challenging, both in their diagnostic and management. Therapeutic failures after use of first-line antivirals are common and other treatment strategies are frequently necessary, such as the use of immunomodulators and even surgical resection. Here we describe the case of an immunocompromised patient who was diagnosed with a hypertrophic herpes (HH) lesion on the nose, refractory to conventional treatments.

Headings: AIDS-Related Opportunistic Infections; Skin Diseases; Viral; Antiviral Agents; Imiquimod; herpes simplex; Plastic Surgery Procedures; Case Report.

INTRODUÇÃO

Lesões cutâneas e mucosas são manifestações comuns da infecção pelos vírus herpes simples (HSV). Na maioria dos casos, são lesões descritas como pápulas, vesículas e úlceras rasas dolorosas e eritematosas¹. Dentro do espectro de apresentações atípicas da doença, destaca-se a forma hipertrófica, também denominada de nodular, tumoral, verrucosa, vegetativa ou exoftica. Na forma hipertrófica, as lesões por HSV são caracteristicamente volumosas e podem ser confundidas com outras entidades clínicas, especialmente neoplasias, o que reforça a importância de sua pronta identificação e instituição da correta estratégia terapêutica².

Indivíduos cronicamente imunossuprimidos, a exemplo dos portadores do vírus HIV, constituem o grupo mais propenso a apresentar lesões mucocutâneas hipertróficas por HSV. Também é comum que, especialmente neste grupo de pacientes, medicações antivirais de primeira linha não sejam suficientes para controlar a doença³. Aqui relatamos um caso de herpes hipertrófico refratário às opções terapêuticas convencionais em um paciente vivendo com HIV.

DOI: 10.5935/2764-734X.e20230928

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, cisgênero, com 46 anos de idade, desempregado, compareceu ao pronto-socorro com queixa de “ferimento” no nariz há três meses, de evolução insidiosa e com piora progressiva. Era portador da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) há mais de 20 anos, com histórico de boa adesão à terapia antirretroviral (TARV), atualmente em uso regular de lamivudina, zidovudina, darunavir, ritonavir e dolutegravir. As últimas dosagens da carga viral do HIV apresentavam-se consistentemente indetectáveis, enquanto os últimos exames de contagem de linfócitos CD4 denotavam valores superiores a 200 células/mm³.

A história pregressa do paciente referia múltiplos episódios de pequenas vesículas e úlceras dolorosas que surgiram na região inferior da narina esquerda nos últimos cinco anos, as quais, segundo ele próprio, eram “típicas de herpes”. Costumava fazer uso de aciclovir tópico, medicação que provocava a remissão destas lesões quase que completamente, fato que não mais ocorria ultimamente. Fez uso, então, de múltiplos antimicrobianos (incluindo amoxicilina-clavulanato, sulfametoxazol-trimetoprima e cefalexina) e chegou a ser medicado com aciclovir oral e até endovenoso. A despeito das diversas estratégias terapêuticas instituídas, entretanto, houve piora progressiva da lesão, o que motivou o seu encaminhamento ao serviço de dermatologia.

Ao exame físico apresentava lesão verrucosa em aleta nasal esquerda com cerca de sete centímetros de extensão em seu maior diâmetro, de aspecto vegetante, arredondada e parcialmente ulcerada, recoberta por tecido fibrinoide (Figuras 1A e 1B). O indivíduo encontrava-se em bom estado geral, sem outras queixas ou alterações sistêmicas dignas de nota. Foi aventada a hipótese diagnóstica de herpes hipertrófico (HH), foi-lhe novamente prescrito aciclovir oral, acrescido de imiquimode tópico. Apesar do novo esquema de tratamento, a lesão continuou progredindo e aumentando em suas dimensões. O paciente foi então encaminhado ao cirurgião plástico para ressecção da lesão e estudo

histopatológico complementar, havendo a suspeita de um possível processo neoplásico subjacente. Procedeu-se à ressecção cirúrgica completa da lesão, com margem de segurança e rotação de retalho miocutâneo nasogeniano.

O estudo anatomopatológico da peça cirúrgica demonstrou haver “hiperplasia pseudoepiteliomatosa epidérmica em borda de lesão ulcerada, tecido de granulação e inflamação linfoplasmocitária dérmica exuberante (...)”. Também foi descrita a presença de “alterações citopáticas com caracteres de infecção por herpes vírus (HSV), favorecendo o diagnóstico de herpes hipertrófico”. A pesquisa imuno-histoquímica revelou-se positiva para HSV; pelo método de hibridização *in situ*, a pesquisa de antígenos de papilomavírus (HPV) de baixo e alto risco foi negativa; e também foi negativa a pesquisa do antígeno P16 nas células epiteliais de interesse. Diante desses achados, foi excluída a suspeita de processo neoplásico e confirmada a hipótese diagnóstica inicial de HH, todavia refratário ao tratamento antiviral com aciclovir e terapia tópica com imiquimode. Decorridos seis meses de pós-operatório, houve recidiva de uma vegetação na mesma topografia, recorrendo-se desta vez à prescrição de foscarnet endovenoso por 10 dias, com boa resposta clínica (remissão completa da lesão). Atualmente, o paciente está em uso de terapia anti-herpética supressiva com valaciclovir 500mg ao dia e segue em acompanhamento ambulatorial, sem novas recidivas depois de sete meses de seguimento desde o último episódio de manifestação da doença.

DISCUSSÃO

As infecções mucocutâneas pelo HSV são extremamente comuns, sendo a herpes genital a infecção sexualmente transmissível mais prevalente em todo o mundo¹. Há dois principais tipos biológicos e antigênicos de HSV: o HSV-1 que tipicamente acomete boca, cavidade oral, lábios, narinas e pele adjacente; e o HSV-2 que normalmente afeta a região anogenital². A prevalência dos dois tipos de HSV é estimada globalmente em aproximadamente 90% da população, sendo o HSV-1 mais prevalente que o HSV-2⁴. A infecção



Figura 1. Lesão hipertrófica por herpes simples. A. Visão frontal; B. Visão lateral em aleta nasal esquerda.

pelo HSV é também uma das coinfeções mais comuns entre pacientes portadores do HIV, com seroprevalência variando entre 50 e 90% nas diferentes regiões do mundo⁵.

Apresentações atípicas da infecção por HSV entre pacientes infectados pelo HIV são frequentes. Dentro do espectro de formas atípicas da doença, entretanto, a forma hipertrófica ou pseudotumoral é considerada uma forma rara de apresentação, com pouco mais de 100 relatos de casos encontrados na literatura⁴.

As lesões hipertróficas herpéticas costumam ser condições desfigurantes que se apresentam como tumorações nodulares exofíticas dolorosas, com ou sem ulceração superficial, acometendo predominantemente a região anogenital, mas que também podem se instalar em outros locais como a face, incluindo boca e cavidade oral, nariz, ouvidos, regiões periocular e conjuntiva, bem como em sítios mais raros como a laringe, cordas vocais e a mucosa endobronquial, além de mãos e pés^{2,6}. A lesão do nosso paciente localizava-se na região nasal, topografia com pouquíssimos casos relatados na literatura^{2,7,8}. Cabe ressaltar que as estratégias e intervenções diagnósticas e terapêuticas para o manejo de lesões hipertróficas por HSV independem do sítio anatômico de acometimento, isto é, o manejo de lesões hipertróficas em locais mais raros como a região orofacial não difere do manejo de lesões anogenitais, por exemplo^{2,3}.

A investigação de um caso de HH é por vezes trabalhosa, devendo ser descartadas outras doenças que podem cursar com lesões verrucosas vegetantes, principalmente as de origem neoplásica como carcinoma de células escamosas, linfomas e demais neoplasias hematopoiéticas. Dentre outras causas infecciosas de importância no diagnóstico diferencial, podemos destacar o HPV, o citomegalovírus, o vírus do molusco contagioso, a tuberculose, micobacterioses atípicas, sífilis secundária e infecções fúngicas^{9,10}.

A confirmação diagnóstica no caso relatado foi feita através de biópsia, cuja análise histológica demonstrou alterações citopáticas com pesquisa imuno-histoquímica positiva para HSV e negativa para HPV. A citada pesquisa da proteína p16 expressa a possibilidade de existência de uma neoplasia - carcinomas associados ao HPV são caracterizados por uma hiperexpressão desse marcador, o qual é detectável pela imunohistoquímica¹¹. Outros métodos diagnósticos para a identificação do HSV incluem a cultura celular, técnicas moleculares com amplificação de ácidos nucleicos e testes sorológicos tipo-específicos. Estes dois últimos tem sido cada vez mais utilizados durante as últimas décadas e possuem relativa alta sensibilidade e especificidade, embora ainda não estejam amplamente disponíveis nos países em desenvolvimento¹¹.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese do HH ainda não foram completamente elucidados, embora algumas hipóteses tenham sido formuladas com base nos resultados de estudos clínicos, patológicos e laboratoriais sobre o tema. Considera-se como ponto inicial do processo a inflamação cutânea prolongada provocando a hiperproliferação de queratinócitos através da secreção de citocinas. Nesse contexto, a infecção pelo HIV contribui por meio de, pelo menos, dois mecanismos: uma maior liberação destas citocinas que estimulam o crescimento epidermal por células dendríticas infectadas pelo HIV; e a diminuição do *feedback* negativo gerado pelo interferon-gama sobre a proliferação epidérmica, uma vez que indivíduos infectados pelo HIV terão células T auxiliares e citotóxicas em menor número, com conseqüentemente menor liberação desta citocina específica^{2,12}. Por fim, em virtude da abundância de eosinófilos observada nas lesões, Abbo et al. (2007)¹³ propuseram uma relação entre resposta imune tipo Th2 e hipertrofia celular. Esta hipótese é corroborada pela boa resposta terapêutica ao imiquimode em casos de HH, haja vista que este imunomodulador estimula a resposta imune tipo Th1 através da produção de interferon-alfa, alterando assim o eixo da resposta inflamatória e corrigindo o processo imunopatológico local.

O manejo das lesões hipertróficas por herpes é, em geral, desafiador, sendo comum haver refratariedade aos agentes antivirais sistêmicos de primeira linha como o aciclovir¹⁴, tal como ocorreu no nosso caso. Na revisão sistemática de Sasso et al. (2020)², apenas metade de 81 pacientes diagnosticados com HH respondeu ao tratamento com antivirais de primeira linha. O real motivo para explicar a falta de resposta terapêutica nestes casos não é exatamente conhecido. Um dos mecanismos propostos seria a penetração reduzida ou ausente do antiviral no tecido pseudotumoral; outro é uma possível maior frequência de cepas de HSV resistente aos antivirais em pacientes imunossuprimidos³. Nos casos refratários, outras estratégias terapêuticas têm sido utilizadas como a administração de foscarnet endovenoso e o uso de imiquimode tópico; em último caso, desponta a opção pela remoção cirúrgica da lesão^{2,3,14}.

O manejo cirúrgico de infecções crônicas e severas por herpes simples é descrito desde a década de 1970, quando não havia tratamentos medicamentosos efetivos para HSV. Com a disponibilização do aciclovir em 1982, o tratamento cirúrgico tornou-se menos desejável, tanto por seu caráter mais invasivo, quanto pela descrição de recidivas pós-operatórias em sítios adjacentes ao da lesão primária¹⁴⁻¹⁶. Nos dias de hoje, o tratamento cirúrgico acaba sendo reservado para os casos refratários às demais estratégias terapêuticas disponíveis.

De fato, nosso paciente não apresentou boa resposta ao tratamento com antivirais e, tampouco, à aplicação tópica de imiquimode. Por isso decidiu-se pela remoção cirúrgica da lesão, se bem que essa opção foi reforçada pela necessidade de se afastar a hipótese de uma etiologia neoplásica, até então não descartada. Na mesma revisão sistemática de Sasso et al. (2020)², a ressecção cirúrgica foi adotada como parte do tratamento em cerca de 38% dos pacientes diagnosticados com HH – não há descrição, no entanto, da porcentagem de pacientes que tiveram recidivas das lesões após a ressecção. Simonsen et al. (2008)¹⁶ compilaram nove casos publicados na literatura de pacientes com HH perianal, dentre os quais sete foram tratados com ressecção cirúrgica (acompanhada ou não de tratamento antiviral concomitante). Destes, três apresentaram recorrência da doença, de modo semelhante ao que ocorreu na face do nosso paciente.

CONCLUSÃO

Esse caso ilustra bem como as lesões hipertróficas causadas por HSV se apresentam desafiadoras tanto no diagnóstico quanto no tratamento, considerando sua similaridade a carcinomas invasivos e as altas taxas de resistência a antivirais de primeira linha. O manejo terapêutico do HH frequentemente envolve o uso de antivirais sistêmicos, terapia imunomodulatória e ressecção cirúrgica nos casos mais persistentes, tal como relatado.

“Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License, os quais permitem seu uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer mídia, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas.”

REFERÊNCIAS

1. Beaman JG. Genital herpes: a review. *Am Fam Physician*. 2005 Out;72(8):1527-34.
2. Sasso BM, Florence ME, Magalhaes RF, Velho PE, Souza EM, Cintra ML, et al. Herpes simplex virus mucocutaneous tumoural lesions—systematic review. *J Clin Virol*. 2020 Feb;123:104246. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653219302768?via%3Dihub>
3. Barde C, Piguat V, Pechère M, Masouyé I, Saurat JH, Wunderli W, et al. Management of resistant mucocutaneous herpes simplex infections in AIDS patients: a clinical and virological challenge. *HIV Med*. 2011 Jul;12(6):367-73.
4. Wald A, Corey L. Persistence in the population: epidemiology, transmission. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al., eds. *Capítulo 36. Human Herpesviruses: Biology, Therapy and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47447/>
5. Severson JL, Tyring SK. Relation between herpes simplex viruses and human immunodeficiency virus infections. *Arch Dermatol*. 1999;135(11):1393-7.
6. Chiu CY, Randhawa G, Nada K, Tomczak E, Feinstein A, Hennessey K. A nasal hypertrophic lesion as a presentation of herpes simplex virus. *IDCases*. 2019;15:e00512. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214250919300162?via%3Dihub>
7. Strehl JD, Mehlhorn G, Koch MC, Harrer EG, Harrer T, Beckmann MW, et al. HIV-associated hypertrophic herpes simplex genitalis with concomitant early invasive squamous cell carcinoma mimicking advanced genital cancer: case report and literature review. *Int J Gynecol Pathol*. 2012 Mai;31(3):286-93.
8. Cury K, Valin N, Gozlan J, Jacquier I, Boutolleau D, Guegan S, et al. Bipolar Hypertrophic Herpes: An Unusual Presentation of Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Type 2 in a HIV-Infected Patient. *Sex Transm Dis*. 2010 Fev;37(2):126-8.
9. Beasley KL, Cooley GE, Kao GF, Lowitt MH, Burnett JW, Aurelian L. Herpes simplex vegetans: atypical genital herpes infection in a patient with common variable immunodeficiency. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Nov;37(5 Pt 2):860-3.
10. Deza G, Martin-Ezquerria G, Curto-Barredo L, Villar Garcia J, Pujol RM. Successful treatment of hypertrophic herpes simplex genitalis in HIV-infected patient with topical imiquimod. *J Dermatol*. 2015 Dez;42(12):1176-8.
11. Arshad Z, Alturkistani A, Brindley D, Lam C, Foley K, Meinert E. Tools for the diagnosis of herpes simplex virus 1/2: systematic review of studies published between 2012 and 2018. *JMIR Public Health Surveill*. 2019 Abr/Jun;5(2):e14216. Disponível em: <https://publichealth.jmir.org/2019/2/e14216/>
12. Smith KJ, Skelton III HG, Frissman DM, Angritt P. Verrucous lesions secondary to DNA viruses in patients infected with the human immunodeficiency virus in association with increased factor XIIIa-positive dermal dendritic cells. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Dez;27(6 Pt 1):943-50.
13. Abbo L, Vincek V, Dickinson G, Shrestha N, Doblecki S, Haslett PA. Selective defect in plasmacytoid dendritic cell function in a patient with AIDS-associated atypical genital herpes simplex vegetans treated with imiquimod. *Clin Infect Dis*. 2007 Fev;44(3):e25-e7.

14. Arinze F, Shaver A, Raffanti S. Surgical excision for recurrent herpes simplex virus 2 (HSV-2) anogenital infection in a patient with human immunodeficiency virus (HIV). *Infection*. 2017 Oct;45(5):705-7.
15. Shelley WB. Surgical treatment for recurrent herpes simplex. *Lancet*. 1978 Nov;312(8098):1021-2.
16. Simonsen M, Nahas SC, Silva Filho EV, Araújo SE, Kiss DR, Nahas CS. Atypical perianal herpes simplex infection in HIV-positive patients. *Clinics*. 2008 Feb;63(1):143-6.