

CASO CLÍNICO

COEXISTENCIA DE VIRUS DE LA FAMILIA HERPESVIRIDAE EN LESIONES CUTÁNEAS VESICULARES DE PACIENTES CON COVID-19

COEXISTENCE OF HERPESVIRIDAE FAMILY VIRUSES IN VESICULAR SKIN LESIONS OF COVID-19 PATIENTS

Reolid A¹; Butrón B¹; Sampetro R¹; Miguélez A¹; Daudén E¹; Llamas-Velasco M¹

1. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de la Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria de La Princesa (IIS-IP). Madrid

Palabras clave:COVID-19;
SARS-CoV-2;
Virus herpes simple;
Virus herpes zóster.**Keywords:**COVID-19;
SARS-CoV-2;
Herpes simplex
virus;
Herpes zoster virus.**Resumen**

Durante la pandemia mundial por el coronavirus, se ha observado un aumento de infecciones por herpesvirus en pacientes con COVID-19. Describimos 3 pacientes con presentaciones clínicas atípicas de infección por virus herpes. En dos de ellos se demostró la presencia de varios miembros de la familia *Herpesviridae* en la misma lesión cutánea, y en el otro encontramos la coexistencia del virus del herpes simple y el de la varicela zoster. Estas coexistencias son hallazgos altamente infrecuentes y escasamente descritos en la literatura. Todos nuestros pacientes presentaban linfopenia. Dado que la infección por el virus SARS-CoV-2 característicamente produce linfopenia, nos planteamos si la COVID-19 puede jugar algún papel como factor de predisposición a las infecciones por herpesvirus.

Abstract

During the world pandemic coronavirus disease (COVID-19), an increase in herpesvirus infections has been observed in patients with COVID-19. We describe 3 patients with atypical clinical presentations of herpesvirus infection. In two of them we demonstrated the presence of several members of the *Herpesviridae* family in the same skin lesion, and in the other we found the coexistence of herpes simplex virus and varicella zoster virus. These coexistences are highly infrequent findings and hardly described in the literature. All our patients had lymphopenia. Since SARS-CoV-2 virus infection characteristically produces lymphopenia, we wondered whether COVID-19 may play a role as a predisposing factor to herpesvirus infections.

INTRODUCCIÓN

La pandemia mundial por coronavirus 2019 (COVID-19), causante del "síndrome respiratorio agudo severo" (SARS-CoV) (1) puede producir diferentes lesiones cutáneas, algunas de ellas vesiculares, como se ha descrito recientemente en un estudio español de 375 casos (2).

Asimismo, parece haberse detectado un aumento en el número de infecciones causadas tanto por virus del herpes zóster (HZ) (1) como del herpes simple (HS), en pacientes con COVID-19. Por ello, en pacientes con esta enfermedad y lesiones vesiculares debe descartarse la presencia de herpesvirus (3). Presentamos tres pacientes con

COVID-19 en los que se demuestra, mediante PCR, la coexistencia de varios miembros de la familia *Herpesviridae* en la misma lesión (Tabla 1).

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1:

Varón de 85 años, pluripatológico, que acude al servicio de urgencias del Hospital Universitario de La Princesa en abril de 2020 por un cuadro respiratorio y digestivo de 6 días de evolución compatible con infección por SARS-CoV-2. La radiografía de tórax mostró áreas de vidrio deslustrado en el

Autor para la correspondenciaAlejandra Reolid Pérez
Hospital Universitario de la Princesa
Diego de León, 62 · 28006 Madrid
Tf.: +34 91 520 24 33 | E-Mail: alereolid@gmail.com

Tabla 1: Resumen de nuestros casos con COVID-19 y coexistencia de diferentes tipos de virus de la familia Herpesviridae en la misma lesión.

Número de caso	Sexo	Edad (años)	Virus herpes encontrados en la misma lesión	Síntomas de la COVID-19	Radiografía de tórax
Caso 1	V	85	VHS-1+ VVZ	Fiebre Tos seca Disnea Diarrea	Neumonía intersticial bilateral
Caso 2	M	59	VHS-1 VEB VHH-6	Fiebre Tos seca Disnea	Neumonía intersticial bilateral
Caso 3	V	69	VHS-1 VEB VHH-7	Fiebre Tos seca Disnea Mialgias	Neumonía intersticial bilateral

M: mujer; V: varón; VEB: Virus Epstein-Barr; VHH-6: Virus herpes humano 6; VHH-7: Virus herpes humano 7; VHS-

* Recuento de linfocitos en el momento que aparecieron las lesiones cutáneas.

campo medio e inferior del pulmón izquierdo. El paciente fue diagnosticado de insuficiencia respiratoria aguda por neumonía bilobar en el contexto de una COVID-19. Analíticamente destacaba una linfopenia <500 linfocitos por mm³ (llegando incluso a presentar una linfopenia máxima de 150 linfocitos por mm³). Fue tratado con un ciclo de 10 días de piperacilina/tazobactam, hidroxiquina y azitromicina.

Dos semanas después del ingreso, consultó por una única placa vesicular y purpúrica, con centro necrótico, asintomática y de morfología ovalada, localizada en la región pectoral derecha (Figura 1A).

La lesión tenía un tamaño aproximado de 1,5 cm. La PCR de un exudado de la lesión mostró la coexistencia del virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) y del virus de la varicela zóster (VVZ) en esta lesión única. Se inició tratamiento con valaciclovir, 1 gramo cada 8 horas durante 7 días, consiguiendo la remisión completa de la lesión.

Caso clínico 2:

Mujer de 59 años, sin antecedentes personales de interés, que acude a urgencias del Hospital Universitario de la Princesa en marzo de 2020 por disnea intensa con expectoración, fiebre 38-38,5°C y odinofagia de una semana de evolución. La paciente no presentaba síntomas gastrointestinales ni urinarios. La radiografía de tórax mostraba un patrón intersticial difuso. El análisis de sangre mostró leucocitosis (13.920 células por mm³) con neutrofilia, así como linfopenia (620 por mm³). Se realizó una prueba de detección de COVID-19. Dada la alta sospecha clínica, se inició tratamiento con Kaletra (lopinavir/ritonavir), hidroxiquina, así como ceftriaxona y azitromicina. Dada la mala evolución de su insuficiencia respiratoria debida a una neumonía intersticial bilateral causada por SARS-CoV-2, la paciente fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y se le practicó una intubación orotraqueal. Tres semanas después, se nos consultó por la aparición

Días transcurridos desde el inicio de los síntomas por la COVID-19 hasta la aparición de lesiones cutáneas	Fármacos previos al inicio de las lesiones cutáneas	Recuento de linfocitos *
20	Hidroxiclороquina Azitromicina Piperacilina-Tazobactam	540 células/ mm ³
28	Hidroxiclороquina Lopinavir/ritonavir Ceftriaxona Azitromicina	620 células /mm ³
43	Hidroxiclороquina Lopinavir/ritonavir Ceftriaxona Azitromicina Metilprednisolona Tocilizumab	750 células/mm ³

1: Virus herpes simple tipo 1;

de lesiones vesiculares de 24 horas de evolución. La exploración física mostraba lesiones vesiculares con centro costroso (aspecto varioliforme), que afectaban extensamente a la zona perioral, mejillas y mentón. Las lesiones se distribuían bilateralmente y la paciente no presentaba lesiones en otras localizaciones (Figura 1B). Aunque las lesiones abarcaban una distribución más extensa de lo esperado para una infección por VHS-1, se realizó cultivo viral y tratamiento empírico con aciclovir intravenoso. El cultivo fue positivo para VHS-1, virus del herpes humano 6 (VHH-6) y virus de Epstein Barr (VEB). Las lesiones se resolvieron con el tratamiento prescrito. La paciente falleció 21 días después debido a una insuficiencia respiratoria.

Caso clínico 3:

Varón de 69 años, sin antecedentes personales de interés, ingresado en el Hospital Universitario de La Princesa en marzo de 2020 por COVID con neumonía bilateral grave e insuficiencia respiratoria

aguda parcial grave. Al ingreso recibió tratamiento empírico con hidroxiclороquina, Kaletra® (lopinavir/ritonavir), azitromicina y ceftriaxona. El paciente presentó un deterioro clínico progresivo, con aumento de las demandas de oxigenoterapia y elevación de los parámetros inflamatorios, por lo que se inició tratamiento con bolos de corticoides y una dosis única de tocilizumab. El paciente fue intubado y trasladado a la UCI por hipoxemia refractaria. Presentó linfopenia de 150/mm³. Se consultó por la aparición de lesiones vesiculares y costrosas en la zona malar, perioral y mandibular, sin afectación mucosa. Las lesiones tenían una distribución más amplia de lo esperado para una infección por VHS-1 (Figura 1C). Los cultivos fueron positivos para VHS-1, virus del herpes humano 7 (VHH-7) y virus de Epstein Barr (VEB). Se inició tratamiento con aciclovir y amoxicilina/ácido clavulánico para tratar la sobreinfección bacteriana, con curación de las lesiones. Desde el punto de vista respiratorio, el paciente experimentó una mejoría progresiva tras su ingreso en la UCI y fue extubado 12 días después.



Figura 1. A: Paciente 1. Placa eritematoviolácea en tronco con vesículas hemorrágicas en su interior y centro necrótico acompañado de leve eritema perilesional; B: Paciente 2. Lesiones vesiculares, de morfología anular, con centro deprimido en la región perioral bilateral; C: Paciente 3. Lesiones hemorrágicas, costrosas, extensas en la zona malar y mandibular izquierda.

DISCUSIÓN

Nuestros 3 pacientes compartían una neumonía intersticial bilateral con tos, fiebre y linfopenia. La media del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas respiratorios hasta la aparición de las lesiones cutáneas herpetiformes fue de 30.3 días (9.5 desviación estándar).

Lesiones clínicamente herpetiformes en pacientes con COVID-19 similares a nuestros casos han sido descritas por Tammaro et al (4). En su publicación, especulan que pudieran estar ocasionadas por VHS-1, VHS-2, o VVZ, sin más estudios que lo demuestren. Llama la atención la presencia en nuestra serie de 2 o 3 miembros de esta familia de *Herpesviridae* en una misma lesión cutánea. Asimismo, la bilateralidad de las lesiones en el paciente 2 tampoco es la presentación clínica habitual en el VHS-1.

Además, en la paciente 2, en lugar de vesículas, se observaron lesiones friables con centro deprimido, lo que planteó otros diagnósticos diferenciales, como la infección por el VVZ o el virus Coxsackie.

La coexistencia de HS y HZ parece ser bastante infrecuente ya que, en un estudio de 1.718 pacientes con lesiones cutáneas sugestivas de infección herpética, sólo 20 pacientes (1,16%) fueron positivos para una infección por VVZ y VHS en la misma lesión (5). Revisando la literatura, encontramos la coexistencia de VVZ y VHS en la misma lesión cutánea en sólo 3 pacientes, dos de ellos presentando infección diseminada (6-8).

Consideramos la linfopenia, típicamente presente en pacientes con COVID-19 (Tabla 1), el efecto neuronal directo del COVID-19, además del estrés psicológico, la fiebre y la disregulación inmunológica como factores predisponentes para la recurrencia herpética.

En la patogenia del SARS causado por coronavirus se produce una tormenta y liberación considerable de citocinas proinflamatorias, entre ellas interleucina (IL)-6, factor de necrosis tumoral (TNF)- α e IL-12 (9). Ciertas infecciones víricas, como las causadas por el HSV o citomegalovirus también inducen un aumento de IL-12, probablemente a través de un factor soluble no completa-

mente caracterizado, y aunque los mecanismos no están completamente claros, este aumento de IL-12 favorecería la reactivación de virus *Herpesviridae* en pacientes infectados con el SARS-CoV-2 (10).

A pesar de estas hipótesis, la relación entre la familia *Herpesviridae* y la COVID-19, si es que existe, no está clara y debería investigarse más a fondo en el futuro.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Ninguna.

PRESENTACIÓN ANTERIOR

No hay ninguna presentación previa de este trabajo.

CONFLICTOS DE INTERÉS/INTERÉS COMPETITIVO

Esteban Daudén realiza o ha realizado las siguientes actividades: miembro de Advisory Board, receptor de fondos de apoyo a la investigación y honorarios por impartir ponencias, con las siguientes compañías farmacéuticas: Abbott/Abbvie, Almirall, Amgen, Biogen, Celgene, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, UCB, Bryistol-Myers y Boehringer-Ingelheim. El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de interés con el contenido del manuscrito.

APROBACIÓN ÉTICA

No procede.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los pacientes de este manuscrito han dado su consentimiento informado por escrito para la publicación de los detalles de sus casos.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

A. Reolid, Daudén E, M. Llamas-Velasco contribuyen al diseño y ejecución de la investigación, al análisis de los resultados y a la redacción del manuscrito.

B. Butrón, R. Sampedro y Miguélez A dan la aprobación final de la versión a presentar y de cualquier versión revisada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA* 2020; 323 (8): 709-710.
2. Galvan Casas C, Catalá A, Carretero-Hernández G et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183 (1):71-77.
3. Llamas-Velasco M, Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P et al. To consider varicella-like exanthem associated to COVID-19, virus varicella zoster and virus herpes simplex must be ruled out. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(3):e253-e254.
4. Tammaro A, Adebajo GAR, Parisella FR et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(7):e306-e307.
5. Giehl KA, Müller-Sander E, Rottenkolber M et al. Identification and characterization of 20 immunocompetent patients with simultaneous varicella zoster and herpes simplex virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(6):722-728.
6. Jariwala R, Zeitler K, Riddle ND et al. Multi-organ involvement secondary to varicella zoster virus, herpes simplex virus and cytomegalovirus in an immunocompromised patient. *BMJ Case Rep*. 2019;12 (3): e228150.
7. Godet C, Beby-Defaux A, Landron C et al. Concomitant disseminated herpes simplex virus type 2 infection and varicella zoster virus primoinfection in a pregnant woman. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(10):774-776.
8. Curley MJ, Hussein SA, Hassoun PM et al. Disseminated herpes simplex virus and varicella zoster virus coinfection in a patient taking thalidomide for relapsed multiple myeloma. *J Clin Microbiol*. 2002;40 (6):2302-2304.
9. Li Y, Chen M, Cao H, et al. Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response. *Microbes Infect* 2013;15(2):88-95.
10. Kumaraguru U, Rouse BT. The IL-12 response to herpes simplex virus is mainly a paracrine response of reactive inflammatory cells. *J Leukoc Biol*. 2002;72(3):564-570.

Si desea citar nuestro artículo:

Reolid A, Butrón B, Sampedro R, Miguélez A, Daudén E, Llamas-Velasco M. Coexistencia de virus de la familia herpesviridae en lesiones cutáneas vesiculares de pacientes con Covid-19. *An RANM*. 2023;140(01): 81-85. DOI: 10.32440/ar.2023.140.01.cc01