

Terapias oncoespecíficas en pacientes con virus del herpes simple bucal

Oncospecific therapies in patients with herpes simplex virus

**Dra. Gladys Aída Estrada Pereira,¹ Dr. José Manuel Díaz Fernández,¹
Dra. Maricel Márquez Filii^{II} y Lic. Liliet Antonia Agüero Despaigne^I**

^I Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Facultad de Estomatología, Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se efectuó un estudio descriptivo y transversal de 25 pacientes con cáncer infectados por el virus del herpes simple bucal, quienes tenían el sistema inmunológico deteriorado debido al tratamiento oncoespecífico, atendidos en la consulta estomatológica del Policlínico de Especialidades del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde enero de 2014 hasta igual mes de 2016, a fin de evaluar los resultados del diagnóstico clínico y citopatológico de esta afección. En la casuística prevalecieron el sexo masculino, el dolor como sintomatología clínica, el bermellón del labio inferior como el sitio de mayor incidencia y la quimioterapia como la modalidad terapéutica de mayor reactivación de este agente viral. La citología exfoliativa confirmó la presencia de células epiteliales gigantes multinucleadas con cuerpos de inclusiones intranucleares y necrosis de células infectadas, respectivamente, siendo estos los hallazgos microscópicos más significativos.

Palabras clave: virus del herpes simple bucal, diagnóstico clínico y citopatológico, terapia oncoespecífica, cuerpo de inclusión intranuclear, célula epitelial gigante multinucleada, necrosis de célula infectada, atención secundaria de salud.

ABSTRACT

A descriptive and cross-sectional study of 25 patients with cancer infected by the oral herpes simplex virus was carried out. They had the immunologic system damaged due to oncospecific treatment, assisted in the stomatological service of the Specialties Polyclinic of "Saturnino Lora Torres" Teaching Clinical Surgical Provincial Hospital in Santiago de Cuba, from January, 2014 to the same month in 2016, in order to evaluate the results of the clinical and cytopathologic diagnosis of this disorder. In the case material the male sex and pain as clinical symptomatology, the vermilion of the lower lip as the place of more incidence and chemotherapy as the therapeutic modality of this viral agent higher reactivation prevailed. The exfoliative cytology confirmed the presence of multinucleous giant epithelial cells with bodies of intranuclear inclusions and infected cells necrosis, respectively, being these the most significant microscopic findings.

Key words: oral herpes simplex virus, clinical and cytopathologic diagnosis, oncospecific therapy, body of intranuclear inclusion, multinucleous giant epithelial cell, necrosis of infected cell, secondary health care.

INTRODUCCIÓN

Se conocen más de 30 000 virus diferentes que infectan a los seres vivos y causan muchas enfermedades agudas y crónicas. Se identifican menos de 40 familias y géneros virales de importancia médica en los seres humanos, entre los cuales se destacan 120 herpesvirus, aunque aparecen principalmente 6 grupos que comúnmente infectan al hombre: virus del herpes simple (VHS) tipos 1 y 2, varicela-zoster (VVZ), Epstein-Bar (VEB), citomegalovirus (CMVH) y herpesvirus humano 6 (HH6).¹ Todos ellos poseen un núcleo de ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena, rodeado por una cubierta proteínica capaz de ocasionar una gran variedad de padecimientos; se reactivan a menudo en personas inmunodeprimidas, tales como pacientes receptores de trasplantes, con cáncer y trastornos graves (neumonías o linfomas).²

El virus del herpes simple (VHS) pertenece a la familia de los Herpesviridae, es miembro de la subfamilia Alphaherpesviridae, muy citolítico y prolifera con rapidez. Desde el punto de vista etimológico el término herpes en griego significa racimo; es una infección de etiología viral, contagiosa e incurable, que puede afectar las células epiteliales de la piel de la región orofacial y las membranas mucosas. Además, es obicuo y tiende a establecer infecciones latentes en las neuronas (células nerviosas) durante toda la vida.²⁻⁴ Existen 2 tipos de herpesvirus hominis, agentes causales de la contaminación, el virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1) que se propaga por contacto generalmente con saliva infectada, suele afectar la zona peribucal, se relaciona con lesiones bucofaríngeas y causa ataques recurrentes de fuego o formación de vesículas por fiebre; mientras que el virus del herpes simple de tipo 2 (VHS-2) infecta de manera primaria a la mucosa genital. Ambos producen infecciones graves en neonatos y enfermedad neurológica;^{1,3,5} difieren en su modo de transmisión, puesto que el primero se propaga por contacto directo con secreciones contaminadas y el segundo se contagia por transmisión sexual o una infección genital materna a un recién nacido, que muestra características clínicas diferentes.

A escala mundial entre 50 - 90 % de los adultos poseen anticuerpos circulantes de tipo inmunoglobulina G (Ig G) contra el VHS-1. Ambos virus posibilitan la transmisión de enfermedades, tales como gingivoestomatitis, queratoconjuntivitis, encefalitis, enfermedad genital e infecciones en recién nacidos, en las cuales el contagio inicial ocurre antes del quinto año de vida. El hombre es su reservorio natural; se transmite por vía no venérea y el periodo de incubación es de 2 a 12 días.⁶

Por otra parte, el ciclo de transmisibilidad es de 2 a 7 semanas, puede aislarse hasta 7 semanas después de la lesión inicial (estomatitis).⁷ Posteriormente, el sujeto puede excretar el virus de manera intermitente por las mucosas durante toda la vida. Este agente viral posee ciertas enzimas esenciales para su replicación y se sintetiza en las células infectadas por él, las cuales incluyen un ADN polimerasa y una desoxipirimidina quinasa.⁶⁻⁸

El contagio viral ocurre principalmente por contacto de una persona susceptible con un individuo que excreta el virus, el cual requiere para su desarrollo superficies mucosas o piel erosionada (la piel intacta es resistente), se limita a la bucofaringe y se propaga

por gotas respiratorias o contacto directo con saliva infectada. Luego de la primoinfección, se presenta un cuadro de gingivostomatitis herpética que afecta toda la mucosa bucal e invade las terminaciones nerviosas locales (neurotrópicos), viaja a través de los axones hasta llegar al ganglio trigémino y se establece en estado de latencia (no replicación) sin producción del virus.^{9,10}

Ahora bien, las células epiteliales destruidas durante la replicación se convierten en su reservorio (virus latente), no así las células neurales. Con la presencia de ciertos estímulos provocativos tanto del medio externo de tipo inespecífico (frío intenso, exposición a la luz ultravioleta y al sol, comidas picantes y otros) como del medio interno (menstruación, fiebre, estrés emocional, inmunosupresión y otras infecciones), el virus se reactiva en algunas de las neuronas contaminadas, se originan nuevas partículas virales que son transportadas a través de los axones y se liberan nuevamente en el epitelio mucoso bucal (infección recurrente).^{9,11,12}

Las infecciones por este virus pueden ser latentes, subclínicas o clínicas, siendo su colonización clínicamente imperceptible en la mayoría de los individuos y su activación (forma latente) puede ocasionar infecciones tanto sintomáticas como asintomáticas.^{1,8,9} Los casos clínicos, generalmente, son secuelas de la reactivación de una enfermedad latente y se relacionan con el estado inmunitario del paciente, por lo que en caso de personas íntegramente inmunocompetentes la reactivación es asintomática;^{1,2,9,10} mientras que en individuos inmunodeprimidos sobreviene una viremia por no ser capaz de limitar la replicación viral.

Por todo lo anterior, los autores se propusieron determinar la prevalencia de la infección por el virus del herpes simple bucal en pacientes con cáncer que recibieron diferentes terapias antineoplásicas para incentivar en los estomatólogos la detección y diagnóstico precoz de aquellas expresiones clínicas que se presentan en la cavidad bucal, atribuibles a la contaminación de este agente viral; asimismo, resaltar la localización anatómica, los agentes desencadenantes del contagio en los tejidos epiteliales y valorar un tratamiento oportuno encaminado al mejoramiento de la calidad de vida de estos pacientes inmunodeprimidos.

MÉTODOS

Se efectuó un estudio descriptivo y transversal de 25 pacientes con cáncer infectados por el virus del herpes simple bucal, debido al debilitamiento del sistema inmune por el uso de diferentes terapias oncoespecíficas, quienes fueron atendidos en la consulta estomatológica del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde enero de 2014 hasta igual mes de 2016, con vistas a evaluar los resultados del diagnóstico clínico y estudio citológico de esta afección, mediante el examen minucioso de la cavidad bucal y la citología exfoliativa realizada a los afectados.

Previo localización de las lesiones bucales a los pacientes infectados, se les realizó la citología en horas de la mañana sin cepillarse preliminarmente los dientes para evitar la eliminación de las células exfoliativas desprendidas, por encontrarse el epitelio mucoso de la boca en constante cambio y renovación, para lo cual se utilizó la espátula de Ayre por su lado romo. Se tomaron muestras por raspado en todas las áreas afectadas y se marcaron las láminas de vidrio convenientemente, las cuales fueron fijadas por 30 minutos en alcohol etílico al 76 %; se trasladaron al Departamento de Anatomía Patológica y se colorearon con hematoxilina-eosina. Finalmente, se procedió a observar las láminas en un microscopio de luz convencional para conocer los cambios

citológicos y el grado de afectación de las células por este agente viral, lo cual mostró que la totalidad de los integrantes de la casuística presentaron alteraciones clínicas y citopatológicas.

Entre las variables analizadas figuraron: edad, sexo, examen estomatológico, tipos de lesiones más frecuentes, localización topográfica y resultados de la citología exfoliativa.

RESULTADOS

En la casuística (tabla 1) predominaron el sexo masculino (64,0 %) y el grupo etario de 60 años y más (40,0 %), seguido en orden descendente por el de 50-59 (32,0 %).

Tabla 1. Pacientes con virus del herpes simple bucal según edad y sexo

Grupos etarios (en años)	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%
20-29	1	4,0			1	4,0
30-39	1	4,0	1	4,0	2	8,0
40-49	3	12,0	1	4,0	4	16,0
50-59	5	20,0	3	12,0	8	32,0
60 y más	6	24,0	4	16,0	10	40,0
Total	16	64,0	9	36,0	25	100,0

Como se aprecia en la tabla 2 el bermellón del labio inferior fue la localización topográfica de mayor proporción con 44,0 % y el sexo masculino el más infectado (43,8 %).

Tabla 2. Localización anatómica de la infección por herpesvirus bucal según sexo

Localización anatómica	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%
Comisura labial	1	6,2			1	4,0
Mucosa del labio inferior	2	12,6	1	11,1	3	12,0
Bermellón del labio inferior	7	43,8	4	44,4	11	44,0
Paladar duro	4	25,0	3	33,3	7	28,0
Encía	1	6,2	1	11,1	2	8,0
Mucosa de carrillo	1	6,2			1	4,0
Total	16	100,0	9	100,0	25	100,0

En la tabla 3 se muestra el dolor como la manifestación clínica más sobresaliente con 64,0 % y el bermellón del labio inferior como el sitio de mayor asentamiento (36,0 %), seguido en orden descendente por el ardor con 16,0 %.

Tabla 3. Localización anatómica y síntomas clínicos de la infección por herpesvirus simple bucal

Localización topográfica	Síntomas clínicos									
	Ninguno		Dolor		Ardor		Quemazón		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Comisura labial							1	4,0	1	4,0
Mucosa del labio inferior			2	8,0	1	4,0			3	12,0
Bermellón del labio inferior	1	4,0	9	36,0	1	4,0			11	44,0
Paladar duro	1	4,0	4	16,0	1	4,0	1	4,0	7	28,0
Encía			1	4,0	1	4,0			2	8,0
Mucosa de carrillo							1	4,0	1	4,0
Total	2	8,0	16	64,0	4	16,0	3	12,0	25	100,0

Al vincular las terapias oncoespecíficas y los síntomas clínicos de la infección (tabla 4) se halló un predominio de la quimioterapia con 44,0 % y el dolor como el síntoma más frecuente con 32,0 %.

Tabla 4. Tratamientos oncoespecíficos y síntomas clínicos de la infección por herpesvirus simple bucal

Tratamientos oncoespecíficos	Síntomas clínicos									
	Ninguno		Dolor		Ardor		Quemazón		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Cirugía	1	4,0							1	4,0
Quimioterapia			8	32,0	2	8,0	1	4,0	11	44,0
Radioterapia			3	12,0					3	12,0
Quimioterapia + Radioterapia	1	4,0	4	16,0			1	4,0	6	24,0
Cirugía + Radioterapia			1	4,0	1	4,0			2	8,0
Cirugía + Quimioterapia					1	4,0	1	4,0	2	8,0
Total	2	8,0	16	64,0	4	16,0	3	12,0	25	100,0

Según el informe citopatológico, las alteraciones celulares más significativas fueron las células gigantes multinucleadas, los cuerpos de inclusión intranucleares y la necrosis de células infectadas, respectivamente, las cuales estuvieron presentes en la totalidad de las manifestaciones clínicas, de manera que constituyeron el signo patognomónico en la aparición de esta afección, reflejado en todos los pacientes a quienes se les realizó citología exfoliativa bucal (tabla 5).

Tabla 5. Alteraciones citopatológicas y síntomas clínicos de la infección por herpesvirus simple bucal

Alteraciones citopatológicas	Síntomas clínicos									
	Ninguno		Dolor		Ardor		Quemazón		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Cuerpos de inclusión intranucleares	2	8,0	16	64,0	4	16,0	3	12,0	25	100,0
Células gigantes multinucleadas	2	8,0	16	64,0	4	16,0	3	12,0	25	100,0
Aglobamiento de células infectadas	1	5,0	14	70,0	3	15,0	2	10,0	20	100,0
Necrosis de células infectadas	2	8,0	16	64,0	4	16,0	3	12,0	25	100,0
Infiltrado inflamatorio	1	4,8	15	71,4	3	14,2	2	9,06	21	100,0
Marginación de la cromatina	1	5,6	14	77,8	2	11,1	1	5,06	18	100,0

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio mostraron un predominio de la infección por herpesvirus bucal en el sexo masculino y el grupo etario de 60 años y más, por lo cual se consideró que esta entidad alcanza su mayor ocurrencia entre la sexta y séptima décadas de la vida. La quimioterapia fue la modalidad terapéutica de mayor cifra de reactivación herpética en el epitelio mucoso bucal. Este criterio se asemeja a los de Rodríguez *et al*,² Miller *et al*,³ y Gutiérrez *et al*,⁴ quienes obtuvieron una alta incidencia de este agente infeccioso en el desarrollo de diversas enfermedades, principalmente en pacientes con afecciones neoplásicas, inducido por el uso de tratamientos oncoespecíficos con gran potencialidad inmunosupresora y/o al efecto citotóxico directo que ellas tienen sobre las células epiteliales de la boca, lo cual provocó el deterioro de los mecanismos de defensa del huésped y el progreso de infecciones herpéticas.

Por otro lado, Reyes *et al*⁶ y Fatahzadeh *et al*⁸ notificaron que el herpesvirus simple de tipo 1 fue el patógeno viral más comúnmente encontrado en lesiones bucales de pacientes que recibieron tratamiento quimioterapéutico y reconocerlo es fundamental para tratarlo con el antiviral apropiado; sin embargo, Chiarelli *et al*,⁷ y Méndez-Tovar *et al*¹¹ reiteran que las lesiones bucales pueden producirse por una infección primaria o reactivación del virus, que puede ser sintomática (reagudización) o asintomática (recurrente).

Actualmente, investigadores prestigiosos^{2,5} refieren que los linfocitos y sus citoquinas tienen un rol importante, puesto que controlan la reactivación del VHS-1; por tanto, cuando los linfocitos se encuentran comprometidos es más frecuente la recurrencia de este agente infeccioso. Al respecto, otros estudiosos del tema consideran que el virus del herpes simple presenta gran afinidad por las células de origen ectodérmico, especialmente, piel, mucosa, ojos y sistema nervioso central y establece vida latente en el ganglio trigeminal (Gasser). Se constata además, que para detectar precozmente las lesiones bucales, tales como vesículas transparentes, úlceras dolorosas y otras, se debe realizar una observación clínica detallada de la mucosa de la boca, fundamentalmente, durante los 5 a 12 días posquimioterapia o en cualquier periodo neutropénico.^{1,2,7,12} Asimismo si el paciente presenta una úlcera sospechosa de lesión herpética y tiene un recuento linfocitario por debajo de 600 así como fiebre, se debe iniciar la terapia antiviral.^{3,6,9,11}

En esta investigación se observó que los pacientes inmunodeprimidos expuestos a diferentes tratamientos oncoespecíficos presentaron infección por herpesvirus simple. En el examen intrabucal se observaron numerosas vesículas de 1 a 2 milímetros de

diámetro, principalmente en el bermellón del labio inferior y el paladar duro, que al romperse dejaron pequeñas úlceras de color blanquecino con una periferia eritematosa, generalmente dolorosa, lo cual coincide con Bernal *et al*,⁹ y Méndez *et al*¹¹ quienes realizaron un estudio detallado de las lesiones por herpes bucal en pacientes inmunodeprimidos, donde aparecieron pequeñas vesículas claras, uniformes, de aproximadamente 2 milímetros de diámetro en todas las estructuras de la cavidad bucal, que rompieron a los pocos días y formaron úlceras irregulares, blanco-amarillentas, recubiertas por una membrana con un halo eritematoso y sintomatología dolorosa. Estas vesículas pueden aparecer en cualquier zona anatómica de la mucosa bucal, preferentemente en los labios, la lengua, el paladar duro y carrillos hasta la parte posterior de la garganta.

Desde el punto de vista citopatológico, este estudio confirmó que el rasgo distintivo, primordial y definitorio de la infección por virus del herpes simple bucal fue la aparición de células epiteliales gigantes multinucleadas con cuerpos de inclusiones tipo A de Cowdry (rasgo patognomónico), así como la presencia de necrosis de células infectadas. Los resultados anteriores concuerdan con lo encontrado por otros autores,^{2,4,8,9,11} quienes presentaron datos similares en cuanto a las transformaciones celulares que pueden aparecer, entre las cuales figuran: aglobamiento de células infectadas, marginación de la cromatina e infiltrado inflamatorio crónico constituido principalmente por linfocitos y plasmocitos.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos es válido señalar que todos los integrantes de la serie presentaron herpesvirus simple bucal determinado mediante los exámenes clínicos y citopáticos; prevaleció el sexo masculino y el grupo etario de 60 años y más. El sitio más susceptible en el inicio de esta infección fue el bermellón del labio inferior y la mayoría de los afectados presentaron sintomatología dolorosa. La quimioterapia resultó la modalidad terapéutica predominante con reactivación de este agente viral en los pacientes tratados. Los hallazgos más importantes en el análisis citopatológico fueron la presencia de células epiteliales gigantes multinucleadas con cuerpos de inclusiones intranucleares y necrosis de células infectada, respectivamente, siendo los rasgos distintivos para reconocer la infección por herpes simple bucal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Monzón J, Acuña M, Canga E, Ortega S. Prevalencia del herpes virus en bolsas periodontales de pacientes asistidos en la Cátedra de Periodoncia de la F.O.U.N.N.E. 2011; 34:36-49.
2. Rodríguez M, Manriquez X, Rojas IG, Fernández E, Bretahuer U, Sepúlveda E. Estudio comparativo: prevalencia patologías bucales en pacientes pediátricos oncológicos 1997-2007. *Int J Odontostomat*. 2010 [citado 5 Jul 2016]; 4 (2). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2010000200008
3. Miller CS, Danaher RJ. Asymptomatic shedding of herpes simplex virus (HSV) in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105 (1):43-50.
4. Gutiérrez de la Peña J, Montis Suau A. Mujer joven con vesículas agrupadas en labio inferior. *Med Balear*. 2009; 24 (2): 47-8.

5. Subramaniam P, Babu KL, Nagarathna J. Oral manifestations in acute lymphoblastic leukemic children under chemotherapy. *J Clin Pediatric Dent*. 2008; 32 (4): 319-24.
6. Reyes Romero H, Navarro Rojas P, Porta González L, Palmero Klein K, Reyes Barrios H. Actualización en infecciones por el virus herpes simplex. *INFORMED*. 2012; 14(8):373-89.
7. Chiarelli M, Rau LH, Scortegagna A. Acute herpetic gingivostomatitis. Report of a case. *Rev Odont*. 2008; 16 (32):20-2.
8. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: Epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis and management. *Journ Am Acad Dermatol*. 2007; 57 (5): 737-63.
9. Bernal Cepeda LJ, Ávila Adarme LV, Marín Gallón LM, Casas Martínez JA, Bohórquez Ávila S del P, Barrientos Sánchez S, et al. Detección de la presencia del antígeno y ADN del virus de herpes simple tipo 1 en ganglios trigeminales humanos. *Univ Odontol*. 2012; 31 (66):115-23.
10. Nicolle MP, Proenca JT, Efstathiou S. The molecular basis of herpes simplex virus latency. *Microbiol Rev*. 2012; 36: 684-705.
11. Méndez-Tovar LJ, Arévalo-López A, Arroyo-López H. Ulceras cutáneas por coinfección: virus del herpes simple e *Histoplasma capsulatum*. *Dermatol Rev Mex*. 2012; 56 (2): 137-140.
12. González Manrique G, Yucumá Gutiérrez S, Bobadilla EJ. Mielitis transversa asociada a virus herpes tipo 1. *Acta Neurol Colomb*. 2013 [citado 5 Jul 2016]; 29 (3). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482013000300009

Recibido: 11 de abril de 2016.

Aprobado: 2 de septiembre de 2016.

Gladys Aída Estrada Pereira. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", avenida de los Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: gladys.estrada@sierra.scu.sld.cu