

# Índice

- Resumo/Abstract	2
- Palavras-Chave	5
- Introdução	6
- Objectivos e Métodos	9
- Desenvolvimento	
• Herpes simples (1, 2)	10
• Herpes Varicela-zoster	19
• Epstein-Barr	25
• Herpes 8	29
• Citomegalovirus	35
• Papilomavirus	38
• Molluscum Contagiosum	47
• Outras Infecções Virais	53
- Conclusões	54
- Referências Bibliográficas	58

## Resumo

A condição de imunossupressão num indivíduo com HIV demonstra a importância do sistema imune na função de defesa da pele.

Esta debilidade revelou vários agentes patogénicos oportunistas, até então encarados como inócuos. Do vasto grupo de agentes infecciosos, os vírus são observados com uma prevalência significativa, sendo responsáveis por uma variada gama de apresentações muitas vezes revestidas de aspectos clínicos e evolutivos peculiares.

As manifestações cutâneas constituem deste modo pistas para o diagnóstico inicial da imunodeficiência, bem como, podem em alguns casos indicar o estágio de desenvolvimento pelo que se torna de grande importância para a prática clínica compreender a relação entre os agentes virais e a imunodeficiência causada pelo vírus da imunodeficiência humana.

Este trabalho dedica atenção à co-infecção do vírus da imunodeficiência humana com outros vírus de expressão cutânea, nomeadamente a família dos herpesvirus que inclui os vírus herpes simples 1 e 2, o vírus varicela-zoster, o vírus Epstein-Barr, o citomegalovírus e o vírus herpes 8, responsável pelo sarcoma de Kaposi. São igualmente discutidos o Papilomavírus, o Molluscum Contagiosum e ainda outros vírus com menor expressão clínica.

Os objectivos são o estudo da prevalência dos agentes virais, a caracterização clínica de cada uma das infecções virais e a sua relação com o estado imune do portador de HIV, e ainda a melhor orientação terapêutica nestes casos, bem como possíveis tratamentos futuros.

Para esse efeito, procedeu-se a uma revisão bibliográfica de livros de texto e de artigos científicos referenciados na MedLine/ PubMed e existentes na Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Recorreu-se também a imagens do serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra para exemplificar os casos descritos.

Com este artigo concluiu-se que, nos doentes imunodeprimidos, as infecções virais são observadas com maior prevalência, mas individualmente surgem consoante o grau de imunossupressão. A apresentação clínica, embora possa ser semelhante à verificada no imunocompetente, pode ser caracterizada por lesões atípicas na forma, no número, na extensão e na distribuição o que torna difícil o diagnóstico e condiciona atrasos na instituição da terapêutica correcta. Além disso estas infecções podem estar igualmente envolvidas no desenvolvimento de doenças neoplásicas. A co-infecção por VIH condiciona limitações às terapias convencionais, sendo com frequência necessárias doses maiores de fármacos. As taxas de recorrência são elevadas e verificam-se resistências em bastantes casos, pelo que se tem apostado no desenvolvimento de novas terapias, nomeadamente imunomodadoras.

## Abstract

The condition of immunosuppression in an individual with HIV show the importance of the immune system in immune function of the skin.

This weakness has revealed a number of opportunistic pathogens, so far regarded as harmless. In the large group of infectious agents, viruses are reported with significant prevalence, accounting for a wide range of presentations often lined with clinical and evolutionary characteristics.

Cutaneous manifestations are thus clues to the initial diagnosis of immunodeficiency and, in some cases may indicate the development stage and it is therefore extremely important for clinical practice to understand the relationship between viral agents and immunodeficiency caused by the human immunodeficiency virus.

This work focuses on the co-infection of the human immunodeficiency virus with other viruses of cutaneous expression, including the herpesvirus family, namely the herpes simplex 1 and 2, varicella-zoster virus, the Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and herpes virus 8 responsible for Kaposi's sarcoma. The papillomavirus, the Molluscum Contagiosum and others with less clinical expression are also discussed.

The objectives are to examine the prevalence of viral agents, the clinical characteristics of each of the viral infections and their relationship to the immune status of patients with HIV, and the best guide therapy in these cases as well as potential future treatments.

The procedure consisted in a bibliographic review of textbooks and scientific articles referenced in MEDLINE / PubMed and available at the Library of the Faculty of Medicine, University of Coimbra. Images of the Dermatology department of HUC to exemplify the cases described are also used.

This article concluded that in patients with immunodeficiency, viral infections are observed with higher prevalence, but individually according to the degree of immunodeficiency. The clinical presentation, although it may be similar to that seen in immunocompetent, can be characterized by atypical lesions in shape, number, extent and distribution which makes it difficult to diagnose and delays the institution of proper therapy. Furthermore, these infections may also be involved in the development of neoplastic diseases. Co-infection with HIV also limitates conventional therapies, and

higher doses of drugs are often required. Recurrence rates are high and there is resistance in several cases, so efforts are being made in developing new therapies, including immunomodulators.

## Palavras chave

VIH; herpes simples (1 e 2); varicela-zoster; Epstein-Barr; citomegalovirus, herpes 8; papilomavirus; Molluscum Contagiosum

## Introdução

A pele e as superfícies mucosas representam a primeira linha de defesa contra o ambiente externo sendo geralmente bastante resistentes à infecção. No entanto, as manifestações cutâneas de doenças que afectam os indivíduos com VIH demonstram que existe uma relação estreita entre a imunidade celular e a função de defesa da pele.

O aumento de infecções virais, bacterianas e fúngicas com expressão dermatológica, bem como de outras doenças inflamatórias, tem sido correlacionado com um decréscimo dos linfócitos T CD4+. Na verdade, a maioria dos doentes VIH seropositivo com lesões cutâneas apresenta contagens abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup>.

O nível de imunodeficiência vai também condicionar a diversa sintomatologia apresentada pelo doente, pelo que constitui um desafio na prática médica usar estas manifestações cutâneas como marcadores clínicos e prognósticos da doença por VIH e da sua evolução.

Esta debilidade imunitária causada pelo VIH revelou vários agentes patogénicos oportunistas, encarados como inócuos até então. Do vasto grupo de agentes infecciosos, uma larga gama de vírus é observada com uma prevalência significativa. Na grande maioria dos casos, representam uma reactivação de uma infecção latente ou subclínica mas são causa tanto de mortalidade como de morbilidade.

Ao longo do curso da infecção por VIH, o doente é sujeito a diversas infecções oportunistas.

Algumas destas doenças cutâneas de origem viral estão tão intimamente dependentes do estado de imunidade, que a sua ocorrência é considerada definidora de SIDA ou do respectivo estágio. Na maioria dos casos, as infecções virais surgem em

estados de doença moderada e avançada, especificamente nas categorias B e C do sistema de classificação CDC-1993.

No imunocompetente, a maioria das doenças cutâneas tem uma apresentação clínica característica que permite que o diagnóstico seja feito pela observação. No imunodeprimido porém, o aspecto macroscópico pode conduzir a erros de diagnóstico, sobretudo se o médico não estiver ciente das particularidades das manifestações cutâneas neste grupo de doentes. Esta complexidade da abordagem das infecções oportunistas resulta principalmente de dois aspectos: a variedade de organismos significativamente aumentada e a resposta imune anormal, responsável em grande parte pela apresentação da lesão.

De facto, as manifestações dermatológicas comuns podem estar presentes, mas são muitas vezes revestidas de aspectos clínicos e evolutivos atípicos: podem ser disseminadas, ter um carácter incomum, uma evolução mais prolongada e serem mais resistentes às terapêuticas. É fundamental estar atento a estas diferenças de modo a se poder abordar correctamente estas patologias.

Desta forma, uma vez que a história natural e as características clínicas de muitas doenças dermatológicas foram alteradas, o diagnóstico diferencial destas mesmas doenças torna-se assim muito mais extenso.

Apesar de tudo, os espectros clínicos destas infecções estão longe de estarem bem definidos, e constantemente são relatadas novas apresentações. A própria introdução da terapêutica anti-retrovírica (HAART) causou profundo impacto em todos os aspectos destas doenças.

A HAART suprime a proliferação viral e permite a reconstituição imune parcial, mesmo em doentes com contagens baixas de linfócitos CD4+, o que causou uma redução na incidência da maioria das referidas doenças. Em alguns casos no entanto,

parece ser responsável pela reactivação ou exacerbação da infecção, principalmente logo a seguir à sua introdução.

Em relação ao tratamento das referidas doenças cutâneas, nos indivíduos imunodeprimidos as terapêuticas convencionais mostram-se muitas vezes ineficazes uma vez que a sua acção depende de uma função imune normal. É assim necessário aumentar doses ou recorrer a outras armas terapêuticas, mas nem sempre existem protocolos de eficácia comprovada.

Este trabalho aborda as **infecções virais** com manifestações cutâneas que ocorrem especialmente no indivíduo VIH, com ênfase nas características clínicas que permitem o seu diagnóstico. É de grande importância para prática corrente ter conhecimento destas apresentações, muitas vezes atípicas, pois há o risco de diagnóstico errado e conseqüentemente atraso na instituição da terapêutica apropriada. A propósito disso, é também referido neste trabalho qual a melhor conduta terapêutica para cada um dos casos, e quais os fármacos que poderão ser utilizados num futuro próximo.

Trata-se assim de uma revisão sobre a família dos herpesvirus que inclui os vírus herpes simples 1 e 2, o vírus varicela-zoster, o vírus epstein-barr, o citomegalovirus e o vírus herpes 8, responsável pelo sarcoma de Kaposi. São igualmente discutidos o HPV, o Molluscum Contagiosum e ainda outros vírus com menor expressão clínica.

## Objectivos

Revisão da literatura científica sobre infecções virais com manifestações cutâneas em doentes com VIH, com destaque para os seguintes aspectos:

**Prevalência** dos diversos **agentes virais** responsáveis por infecções com expressão cutânea em indivíduos com VIH;

Caracterização das **manifestações dermatológicas** das diversas infecções virais em VIH e **relacioná-las com o estado imune do doente**. Exemplificar com casos recentemente descritos e com imagens do serviço de Dermatologia dos H.U.C.;

Abordar novas armas e a melhor **orientação terapêutica actual**.

## Métodos

### **Materiais e Procedimentos:**

Artigos científicos referenciados na PubMed e/ou existentes na Biblioteca Central dos Hospitais da Universidade de Coimbra, com preferência sobre artigos mais recentes.

Pesquisa bibliográfica em livros de texto da Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;

Pesquisa de imagens na biblioteca e laboratório do serviço de Dermatologia dos H.U.C.

### **Análise da Informação:**

A análise da informação levantada é feita de acordo com os objectivos para cada um dos agentes virais estudados.

## Desenvolvimento

### Herpes simples (1,2)

Os vírus Herpes Simples constituem uma grande causa de morbidade em indivíduos imunodeprimidos. Embora possam ocorrer infecções pelas duas espécies (HSV-1 e HSV-2), as infecções por HSV-2 têm sido estudadas mais extensivamente. A infecção por HSV-1 é praticamente universal e normalmente é adquirida em idade jovem enquanto o HSV-2 é contraído pelo contacto sexual, estando o risco de infecção relacionado com o número de parceiros sexuais. A seroprevalência de HSV-2 varia entre 50 a 90% em doentes infectados por VIH-1 (Stamm, Handsfield et al. 1988), mostrando-se mais prevalente nestes indivíduos do que em VIH negativos. Esta infecção é ainda a causa predominante no mundo de doença ulcerosa genital, sendo encontrada em 29% dos indivíduos homossexuais com doença anorectal sintomática (Quinn, Corey et al. 1981) e está fortemente associada a um aumento do risco de aquisição VIH-1 (Wald and Link 2002) e outras DSTs.

#### Clínica

Em indivíduos seronegativos para o VIH, a infecção por HSV caracteriza-se por reactivações intermitentes após a primo-infecção, apresentando vesículas mucocutâneas dolorosas com progressão rápida para a erosão de base eritematosa seguida de resolução com re-epitelização em cerca de 2 semanas sem tratamento. O HSV-1 causa geralmente lesões orolabiais (gengivoestomatite), enquanto na infecção pelo HSV-2 predominam lesões na região genital e perianal.

Num indivíduo seropositivo para VIH as manifestações clínicas da infecção por HSV dependem de vários factores incluindo: subtipo de HSV; local da infecção; grau de imunossupressão e resistência aos anti-víricos. Na verdade a apresentação clínica, a recorrência e a gravidade das lesões pelo HSV estão, de uma forma geral, inversamente relacionadas com a contagem de linfócitos T CD4+, ocorrendo particularmente em indivíduos com contagens  $<100$  células/mm<sup>3</sup> (Stewart, Reef et al. 1995).

Embora o estado da imunidade do doente desempenhe, de facto, um papel fulcral nas reactivações do HSV, os benefícios da HAART neste caso não são tão claros, pois apesar da percentagem de dias em que os doentes registaram lesões ter sido reduzida, a replicação viral de HSV não diminui significativamente. Assim sendo, para reduzir a reactivação do HSV é necessário manter terapia antivírica supressiva, mesmo em doentes com contagens altas de Linfócitos T CD4 + e que se encontram a realizar HAART (Posavad, Wald et al. 2004).

Os indivíduos imunodeprimidos podem apresentar lesões típicas, mas frequentemente têm um carácter atípico na semiologia e na localização, ao mesmo tempo que se verificam recorrências frequentes. As lesões mostram-se persistentes, com tendência para a formação de úlceras crónicas, lesões verrucosas ou hemorrágicas e que respondem mal à terapêutica. As lesões não estão limitadas à área genital e oral, podendo também ocorrer disseminação, principalmente aquando da primo-infecção.

A recorrência da infecção por HSV é uma das principais causas de morbidade e, ocasionalmente, de mortalidade no doente imunodeprimido. Nomeadamente no caso do HSV-2, 70-90% das indivíduos imunocompetentes infectadas sofreram em média 4 recorrências sintomáticas no primeiro ano (Corey, Adams et al. 1983), estando esta frequência aumentada em doentes co-infectados com o VIH. As mesmas recorrências, em indivíduos com VIH, podem ser difíceis de reconhecer na medida que muitas vezes

correspondem a lesões de pequenas dimensões, acompanhadas de sintomas atípicos (ex: prurido em vez de dor), que se encontram em locais de difícil visualização (Lingappa and Celum 2007).

Lesões orais são frequentemente extensas, hemorrágicas, como o observado na figura 1, ou rodeadas por um bordo elevado esbranquiçado, envolvendo a mucosa, quer queratinizada, quer não queratinizada (Fatahzadeh and Schwartz 2007).



Figura 1. Herpes hemorrágico

Podem também ocorrer recorrências noutras zonas da face como, por exemplo, no septo nasal num processo crónico de ulceração progressiva (Cameron 2004). (Rodriguez-Serna, Mercader et al. 2004) apresenta uma doente de 36 anos VIH seropositiva com uma erupção vesicular da face, que aparecera 48 horas após tratamento a laser para rugas. Trata-se de uma “erupção variceliforme de Kaposi” (“Kaposi’s variceliforme eruption”) em resultado da disseminação cutânea do vírus herpes simplex (tipo 1 e 2).

Os dedos podem igualmente ser acometidos na “perioníquia por herpes agudo” (“panarício herpético”) frequentemente confundido com perioníquia de etiologia bacteriana, ou fúngica (Cameron 2004). Em doentes com VIH, o HSV pode ainda afectar locais menos comuns como a córnea, a árvore traqueobrônquica, esófago, pulmão, pericárdio, fígado e cérebro (Yen-Moore, Vander Straten et al. 2000).

(Milazzo, Trovati et al. 2007) descrevem um caso de infecção recorrente da pálpebra por HSV com uma invulgar reacção pseudotumoral num indivíduo infectado com VIH. Tratava-se de uma lesão exofítica e ulcerada na conjuntiva da pálpebra inferior com ectropion simulando clinicamente carcinoma espinho-celular. O doente estava submetido a HAART e apresentava uma contagem de linfócitos T CD4+ de 275/mm<sup>3</sup> estável.

Úlceras herpéticas genitais e perianais por vírus herpes simplex tipo 2 são comuns em indivíduos infectados por VIH. Podem ocorrer também lesões anogenitais atípicas que incluem nódulos verrucosos dolorosos e úlceras persistentes que podem surgir no pénis, escroto, vulva, sulco interglúteo e em outros locais da pele e mucosa. (Fatahzadeh and Schwartz 2007).

Foram igualmente descritos casos de apresentações tumorais, que embora menos comuns, se revestem de especial importância pelas dificuldades diagnósticas que suscitam.

(Yudin and Kaul 2008) descrevem o caso de uma mulher de 34 anos co-infectada com VIH, com lesão genital hipertrófica progressiva por HSV-2, apesar da reconstituição imune quase completa por HAART durante 3 anos. Neste caso ocorreu inicialmente uma reactivação típica de herpes genital (múltiplas pápulas dolorosas nos lábios esquerdos com ulceração superficial subsequente) num contexto de rápida recuperação imune. Porém, enquanto esta reactivação respondia à terapêutica *standard*

para o herpes, desenvolveu-se no espaço de 2 meses a lesão atípica caracterizada como granulomatosa, de 1x3 cm, pruriginosa, no lábio esquerdo, e era acompanhado de edema circundante e adenopatia inguinal esquerda.

Recentemente num trabalho de (Simonsen, Nahas et al. 2008) foi descrito um caso de lesões verrucosos perianais, suspeitas de neoplasia anal, mas que se revelou tratar de uma infecção por HSV-2. Tratava-se de um indivíduo do sexo masculino com 39 anos infectado com VIH desde há 10 e submetido a HAART nos últimos 2 anos. Apresentava uma contagem de CD4+ de 400/mm<sup>3</sup>. Observavam-se nódulos verrucosos perianais de 2-3cm com 3 meses de evolução, acompanhados de adenopatias inguinais bilaterais.

Na literatura, é frequentemente citado um caso de vegetações recorrentes que cobriam a vulva por completo numa mulher grávida imunossuprimida, embora a causa desta imunossupressão não fosse clara. Esta doente tinha o diagnóstico de infecção por HSV desde à 8 anos antes da reactivação em questão. Durante esse tempo experienciou lesões que responderam ao tratamento com aciclovir oral. Porém, dois anos antes apresentou já lesões vulvares vegetantes que não responderam ao aciclovir, tendo sido tratada com foscarnet intravenoso. Por altura da gravidez desenvolveu então placas vegetantes e confluentes com ulceração e com exsudato amarelo que se estendia desde região púbica ao sulco interglúteo. Voltou a apresentar recorrência 8 meses depois da gravidez. Em ambas as situações o aciclovir mostrou-se impotente, havendo melhoria com o foscarnet (Beasley, Cooley et al. 1997).

Posto isto, é fácil de compreender de que o diagnóstico de infecção por HSV nem sempre é fácil de estabelecer, e as maiores dificuldades residem nas lesões verrucosas anogenitais, nas quais o diagnóstico diferencial deve incluir condilomas e carcinomas associados ou não a infecção por HPV. Perante lesões nodulares ulceradas

deve-se considerar ainda a hipótese de infecção por citomegalovírus, *T.pallidum*, e infecções fúngicas e por protozoários (Mosunjac, Park et al. 2009). As úlceras por seu lado podem simular úlceras aftosas, micobacterioses atípicas, infecções fúngicas profundas e úlceras traumáticas (Yen-Moore, Vander Straten et al. 2000).

Mas apesar deste pleomorfismo lesional, a maioria das reactivações do HSV, quer em imunocompetentes quer em infectados por VIH, são assintomáticas. A importância destes casos está relacionada com o facto de mesmo nestas situações ocorrer replicação viral (“shedding”) que, no caso de indivíduos com VIH, é mais frequente, em maior quantidade e ocorre em múltiplos locais anatómicos (Strick, Wald et al. 2006). A co-infecção HSV/VIH torna, assim, os doentes mais susceptíveis de transmitir ambos os vírus (Lingappa and Celum 2007).

### Terapêutica

O tratamento do herpes simples é baseado em análogos dos nucleosídeos (aciclovir, valaciclovir e famciclovir). Estes fármacos diminuem a frequência e a severidade das recorrências de HSV e reactivações assintomáticas, são seguros, bem tolerados e eficazes em infectados por VIH. Além disso não apresentam interacções significativas com a medicação antiviral usada no tratamento da infecção por VIH (Strick and Wald 2006).

O tratamento anti-HSV parece também melhorar a sobrevivência dos pacientes com VIH ao diminuir a replicação do vírus, a carga viral no sangue e no tracto genital reduzindo assim o risco de transmissão do próprio VIH (Lolis, Gonzalez et al. 2008) e (Strick, Wald et al. 2006), sendo todavia os efeitos menos marcados se HAART já tiver sido iniciada (Suligoi, Dorrucchi et al. 2002).

Devem ser consideradas duas modalidades terapêuticas: supressiva e episódica.

A terapêutica supressiva justifica-se quando os episódios sintomáticos ocorrem com grande frequência, bem como na eventualidade de replicações virais assintomáticas que, como se viu, aumenta o risco de transmissão. De facto, 2 estudos de casos atípicos acima referidos (Milazzo, Trovati et al. 2007) e (Simonsen, Nahas et al. 2008) reforçam a ideia de que o uso profilático de aciclovir ou valaciclovir reduz a frequência e a severidade da reactivação da infecção por HSV em doentes imunodeprimidos, embora a altura e a duração óptima do tratamento se mantenham incertas. Certo porém parece ser a redução do risco de transmissão do HSV (Lingappa and Celum 2007).

A terapêutica episódica é usada face a reactivações sintomáticas, pese embora o facto de que em indivíduos imunodeprimidos a terapêutica anti-HSV actue mais lentamente, especialmente com contagens baixas de CD4+, podendo ser necessárias doses maiores de medicação para a resolução de sintomas. Tipicamente no herpes sintomático, indivíduos seropositivos para VIH tendem a responder a terapêuticas de 5-14 dias (Lingappa and Celum 2007). O tratamento pode ser iniciado com aciclovir, valaciclovir ou famciclovir, devendo a escolha estar relacionada com questões de custo e de aderência por parte do doente, uma vez que não se verificaram diferenças significativas em termos de eficácia e de tempo para a resolução dos sintomas (Lingappa and Celum 2007). Uns esquemas recomendados encontram-se no quadro 1. Para o tratamento de doença severa ou disseminada deve recorrer-se ao aciclovir intravenoso.

Quadro 1. Regimes recomendados para o tratamento do herpes simplex em pessoas infectadas com VIH-1

Fármaco	Dose	
	Terapia supressiva	Terapia episódica
Aciclovir	400-800 mg oral 2-3 vezes/dia	400 mg oral 3 vezes/dia até 800 mg oral 5 vezes/dia
Famciclovir	500 mg oral 2 vezes/dia	500 mg oral 2 vezes/dia até 750 mg oral 3 vezes/dia
Valaciclovir	500 mg oral 2 vezes/dia	500-1000 mg oral 2 vezes/dia até 1000 mg oral 3 vezes/dia

*Adaptado de (Strick, Wald et al. 2006)*

Um dos principais desafios na terapêutica do HSV é a resistência ao aciclovir, registada pouco depois da sua emergência. Em indivíduos imunocompetentes a prevalência de resistência é de 0,6%, contrastando com a com a prevalência em imunodeprimidos, quase 10 vezes maior, entre 3 e 6% (Lolis, Gonzalez et al. 2008). Porém a resistência ao aciclovir em doentes VIH positivo não aumentou nas últimas duas décadas (Levin, Bacon et al. 2004), apesar do uso frequente, prolongado e muitas vezes irregular de aciclovir e valaciclovir. Na verdade, pode mesmo estar a diminuir, uma vez que o uso de HAART tornou-se generalizado a nível mundial (Nagot, Ouedraogo et al. 2007).

Estirpes de HSV resistentes ao aciclovir geralmente não respondem igualmente ao valaciclovir e ao famciclovir, pelo que é necessário tomar outras opções terapêuticas. Foscarnet é o tratamento de escolha nestes casos. A duração da terapêutica para lesões extensas é de pelo menos 10 dias, sendo ajustada pela resposta clínica (Levin, Bacon et al. 2004). No cenário de resistência ao foscarnet que, segundo um estudo surgiu em cerca de 61% de doentes com resistência ao aciclovir tratados com foscarnet (Danve-Szatanek, Aymard et al. 2004), poderá-se recorrer ao cidofovir intravenoso (Lolis, Gonzalez et al. 2008). Apesar da eficácia comprovada destes dois fármacos, a toxicidade renal de ambos é um efeito colateral sério pelo que devem ser usados com

precaução ou recorrendo ainda às suas aplicações tópicas. A aplicação tópica de trifluridine (pomada) é também eficaz na queratoconjuntivite por Herpes aciclovir resistente (Lingappa and Celum 2007).

Como outra opção promissora podemos considerar o Imiquimod que, segundo relatos clínicos, causou rápida melhoria em estirpes resistentes. No caso já referido de herpes genital apresentado por (Yudin and Kaul 2008) recorreu-se ao imiquimod tópico depois do fracasso terapêutico com aciclovir e valaciclovir, trifluridine tópico e foscarnet intravenoso.

Encontram-se a realizar ensaios, que testam uma nova geração de fármacos com maior eficácia, menor toxicidade, mais económicos e com administração mais conveniente. É o caso dos inibidores da helicase-primase (HPI), da Distamycin A e o dipeptídeo imunomodelador SCV-07 (Lolis, Gonzalez et al. 2008).

Por último referir que a excisão cirúrgica poderá também desempenhar um papel importante, nomeadamente em casos de apresentações perianais atípicas, a que se deve seguir profilaxia com aciclovir (Simonsen, Nahas et al. 2008).

# Herpes Varicela-Zoster

O HVZ é um herpesvirus com a particularidade de ser responsável por duas condições patológicas diferentes: a varicela e a zona (herpes zoster). A varicela é a infecção primária, após a qual o vírus, à semelhança de outros herpes, permanece em latência até à reactivação, devido a uma diminuição da imunidade celular, sob a forma de herpes zoster (HZ).

A varicela é uma doença da infância, pelo que a maioria dos doentes VIH positivo adultos foram previamente infectados pelo vírus varicela-zoster, embora este possa também ser adquirido no contacto com pacientes que manifestem zoster.

A incidência de HZ em doentes com VIH é de cerca 25% (Allen Johnson R 2002), 10 vezes mais frequente que na população geral (Boivin S 2003).

Herpes zóster pode ocorrer no início do decurso da infecção por VIH e mesmo pouco depois da varicela em crianças VIH+, mas muitos autores acreditam que o zoster é igualmente um factor preditor da progressão para SIDA, com progressão de 23% em 2 anos e 46% em 4 anos e 73% em 6 anos (Yen-Moore, Vander Straten et al. 2000).

## Clínica

Relativamente à **varicela**, na infecção primária o exantema surge 10-21 dias após o contágio. As lesões progridem desde pequenas máculas eritematosas para pápulas e vesículas, que por sua vez se umbilicam, erosionam e formam crosta. A varicela apresenta como principais características a distribuição centrípeta das lesões, surtos sucessivos de lesões e lesões em todos os estádios de desenvolvimento.

Nos doentes VIH, a varicela pode apresentar uma evolução típica embora com sinais gerais mais prolongados, mas pode também ser mais severa e complicada com

uma erupção hemorrágica, úlcero-necrótica e com risco de disseminação visceral, potencialmente fatal (McCrary, Severson et al. 1999).

Podem-se observar formas recorrentes e persistentes que constituem causas frequente de morbidade e mortalidade particularmente na criança VIH hospitalizada. Nas formas persistentes/crónicas, as lesões crostosas, ao invés de se resolverem permanecem por semanas ou até meses, e nos casos recorrentes ocorrem novas lesões de varicela um mês depois da completa resolução inicial (Boivin S 2003).

O **Herpes zóster** caracteriza-se inicialmente por uma fase prodrómica que se pode manifestar por dor (frequentemente severa), parestesias/disestesias ou prurido num dermatomo específico, seguido de uma erupção maculopapular eritematosa ao longo do mesmo dermatomo, com evolução para vesículas, pústulas e crostas no espaço de 1-3 dias.

No doente VIH, o HZ ocorre no início da doença e com contagens de linfócitos T CD4+ relativamente altas em comparação com outros vírus de infecções oportunistas (286+/- 185 células/mm<sup>3</sup>)(Munoz-Perez, Rodriguez-Pichardo et al. 1998). O polimorfismo clínico da reactivação do herpes zoster pode estar dependente da idade do doente, de flutuações do estado de imunidade, tratamento prévio e expressão genica do próprio vírus (Lidhoo, Unemori et al. 2009). Por outro lado, a apresentação clínica pode também fornecer informações sobre a doença VIH, se bem que este assunto permaneça controverso. Estudos (Melbye, Grossman et al. 1987),(Lindan, Allen et al. 1992) mostraram importância prognóstica do HZ na evolução da doença por VIH. HAART não reduziu as taxas de infecção por zoster, e aliás o herpes zoster é uma manifestação comum do síndrome de restauração imune depois do inicio de HAART, como referem (Zancanaro, McGirt et al. 2006) e (Poorana Ganga Devi N 2007) e (Tangsinmankong, Kamchaisatian et al. 2004) particularmente em crianças.

A apresentação clínica pode ser típica e ter uma evolução habitual, mas com a progressão da doença VIH o espectro lesional torna-se mais largo e com frequência observa-se erupção bolhosa, hemorrágica e/ou necrótica que pode ser acompanhada por dor intensa e cicatrização atrófica (Allen Johnson R 2002) e (Boivin S 2003). As sequelas/complicações são também mais graves. Algumas apresentações atípicas merecem especial atenção, nomeadamente o zoster disseminado, o zoster crónico, o zoster afectando múltiplos dermatómos e o zoster recorrente. Na Figura 2 observamos uma apresentação de zoster.



Figura 2. Herpes Zoster

O zoster disseminado constitui 10% das zonas nos indivíduos VIH seropositivos (Perronne, Lazanas et al. 1990). Há o envolvimento cutâneo de mais de 3 dermatómos ou verificam-se mais de 20 lesões dispersas fora do dermatómo inicial (Allen Johnson R 2002) ou, mais raramente, disseminação visceral (5 a 14%) potencialmente fatal (hepatite, pneumonite, encefalite) (Lazanas, Perronne et al. 1990).

Embora seja descrito com frequência que o herpes zoster disseminado ocorre com contagens de linfócitos T inferiores àquelas que se verificam para a forma de

apresentação habitual, com atingimento de doença dermatomo, (Lidhoo, Unemori et al. 2009) descrevem três casos de doentes VIH seropositivos com zoster disseminado e que apresentavam contagens elevadas de linfócitos T CD4+ (762, 420, 520 células/mm<sup>3</sup>) e baixa carga viral de VIH.

O zoster crónico/persistente pode ser definido como o aparecimento contínuo de novas lesões durante mais de 1 mês desde o início da erupção (Boivin S 2003) e que tipicamente não respondem ao tratamento com aciclovir ou que recorrem depois da cessação do tratamento. Esta forma é quase exclusiva da doença VIH avançada. As lesões são com frequência muito dolorosas e surgem como lesões necróticas disseminadas (Gilson, Barnett et al. 1989) ou placas hiperqueratósicas, ulceradas de 1-2cm de diâmetro e ocasionalmente com vesículas na margem (Jacobson, Berger et al. 1990). A maioria destas formas crónicas é descrita em casos de imunodepressão grave, com contagens de linfócitos T CD4+ reduzidas.

O zoster tem também uma maior taxa de recorrência no imunodeprimido (5 a 23%) quando comparado com a taxa de menos de 5% no hospedeiro imunocompetente (Janier, Hillion et al. 1988). A recorrência acontece principalmente nos indivíduos adultos, mas (Poorana Ganga Devi N 2007) relatam um caso de uma criança VIH positiva com herpes zoster recorrente. Trata-se de uma criança que teve varicela no primeiro ano de idade, e que aos 3 anos desenvolve inicialmente zoster no dermatomo T<sub>4</sub> e que volvidos 2 meses apresenta lesões no dermatomo T<sub>10</sub>. Este caso destaca-se pela raridade da recorrência em idade pediátrica, recorrência em dermatomos diferentes e reforça a ideia de que crianças com VIH que tiveram varicela no contexto de imunodeficiência grave estão em risco especial de desenvolver herpes zoster.

Na maioria dos casos o zoster localiza-se a um só dermatomo e os dermatomos mais comumente envolvidos são os torácicos, o trigémio, particularmente o ramo

oftálmico, os lombares e os sagrados. Os casos de zona envolvendo mais de um dermatomo são mais frequentes no imunodeprimido. Podem ser contíguos e até evoluir para uma forma crónica. O atingimento de dermatomos não contíguos é raro e ainda mais raro é o caso de zona bilateral, particularmente a simétrica (Boivin S 2003).

O atingimento do ramo oftálmico do trigémio no imunodeprimido deve ser tratado agressivamente e vigiado de forma cuidadosa. Com efeito, o zoster oftálmico tem a maior incidência de complicações graves: ulcerações da córnea, diminuição variável da acuidade visual e necrose da retina (Allen Johnson R 2002).

No geral, as complicações major de herpes zoster ocorrem em cerca de um quarto dos doentes, e principalmente quando a contagem de CD4+ é inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>. Além das complicações do zoster oftálmico, da disseminação cutânea e visceral (rara mas potencialmente fatal) já referidas, podem também surgir: complicações do sistema nervoso central (mielite ou encefalite de pequenos vasos), neuralgia pós-herpética (risco tende a aumentar com a imunossupressão) e infecção bacteriana secundária (Allen Johnson R 2002).

O diagnóstico diferencial torna-se mais extenso nas apresentações atípicas, pelo que no caso da forma disseminada deve incluir a própria varicela, infecção por HSV disseminada, varíola disseminada, impetigo bulhoso e diversos exantemas virais vesiculares como por exemplo enterovírus (Allen Johnson R 2002).

### Terapêutica

Os fármacos aprovados para o tratamento do HSV são os mesmos a utilizar no tratamento da VZ: famciclovir, valaciclovir e aciclovir, embora neste caso as doses usadas devam ser 2 a 8 vezes maiores. As formas orais podem ser prescritas em casos não complicados (Cu-Uvin, Snyder et al. 2006).

No caso de imunodepressão grave, doença grave e especificamente de zoster oftálmico é recomendada a administração de aciclovir intravenoso.

Tal como nas infecções por HSV, observam-se casos de resistência ao aciclovir, principalmente as formas crónicas, que podem ser tratados com altas doses ou ciclos mais longos de aciclovir, ou alternativamente com o foscarnet que se revela eficaz na maioria dos casos (Hogan 2006). Possíveis esquemas são apresentados no quadro 2.

Quadro 2. Regimes recomendados para o tratamento de herpes varicela-zoster em imundeprimidos

	<b>Fármaco</b>	<b>Dose</b>
<b>Infecção severa (varicela ou zoster)</b>	Aciclovir	10 mg/Kg IV 8 em 8 horas x 7-10 dias
<b>Aciclovir-resistente</b>	Foscarnet	40 mg/Kg IV 8 em 8 horas x 7 dias

*Adaptado de (Allen Johnson R 2002)*

A administração da vacina da varicela no início da doença por VIH em crianças parece ser benéfico e seguro. Da mesma maneira, crianças VIH seropositivas expostas ao vírus varicela-zoster podem beneficiar da administração profilática de imunoglobulina do varicela-zoster. Os benefícios em adultos não são porém tão claros (Hogan 2006).

# Epstein-Barr

O vírus Epstein-Barr (EBV) é um dos vírus mais prevalentes, estando 90 a 95% da população infectada na idade adulta jovem (Mendoza, Diamantis et al. 2008).

A infecção primária ocorre via linfócitos B e através de alguns tipos de células epiteliais escamosas após replicação na orofaringe, e pode manifestar-se por mononucleose infecciosa especialmente quando surge no adolescente.

O vírus permanece em latência até à reactivação, geralmente por imunodeficiência avançada. No caso de imunossupressão por VIH, é responsável pela tricoleucoplasia oral (TLO) e também pelo linfoma de Burkitt e o linfoma de grandes células associado ao Epstein-Barr (Yen-Moore, Vander Straten et al. 2000). A manifestação cutânea típica nos doentes VIH seropositivos com este vírus acaba por ser a TLO, tendo sido registada em 28% destes doentes, maioritariamente nos homens, 22% versus 9% no estudo de (Shiboski, Hilton et al. 1996).

## Clínica

A tricoleucoplasia oral (TLO), uma infecção da mucosa oral, é observada geralmente 5 a 10 anos depois da infecção por VIH e está correlacionada com um estado de imunodeficiência moderada a avançada, com contagens de linfócitos CD4 inferiores a 200/mm<sup>3</sup> embora possa ser observada com contagens mais elevadas (Yen-Moore, Vander Straten et al. 2000).

Está ainda associada com progressão para SIDA em 48% dos doentes aos 16 meses e 83% aos 3 anos (Greenspan, Greenspan et al. 1991).

Tal como se observa na figura 3, manifesta-se por placas hiperqueratósicas esbranquiçadas nas margens infralaterais da língua, que se podem estender para a face

dorsal ou ventral contígua. Geralmente, verifica-se 1 lesão, ou 3 a 6 placas discretas separadas por mucosa de aspecto normal. Apesar da designação de “trico” devido à superfície apresentar projecções finas semelhantes a cabelos, a superfície das placas pode ser lisa ou em muitos casos rugosa.



Figura 3. Tricoleucoplasia

De uma maneira geral são assintomáticas, mas ocasionalmente podem tornar-se verrucosas e conduzir a disfagia, além de estarem associadas a ansiedade por parte do doente.

No diagnóstico diferencial é imperativo diferenciar estas lesões da candidíase oral. Na TLO verifica-se o envolvimento da face lateral, não é removível por raspagem e não responde à terapêutica anti-fúngica contrariamente à lesão causa por *Candida albicans*. No diagnóstico diferencial devem considerar-se outras patologias que cursem com lesões brancas nas mucosas da orofaringe como a leucoplasia associada ao tabaco, carcinoma espinhocelular, naevus esponjoso branco, papilomas por HPV, líquen plano e

as placas mucosas da sífilis (Allen Johnson R 2002) e (Yen-Moore, Vander Straten et al. 2000).

O diagnóstico é habitualmente clínico, mas se dúvidas houver é necessário recorrer à biopsia da lesão.

As doenças linfoproliferativas associadas ao EBV são com maior frequência observadas em doentes a receber tratamento imunossupressor depois de transplante de órgão, mas podem também surgir em doentes com imunodeficiência adquirida por VIH.

O linfoma plasmoblástico é um linfoma não-Hodgkin associado ao VIH e à infecção crónica por EBV recentemente descrito. Apresenta afinidade para a cavidade oral, especialmente para a mucosa gengival, palato duro e palato mole. As manifestações clínicas deste linfoma são semelhantes ao sarcoma de Kaposi, pois os doentes desenvolvem tumoração purpúrica, dolorosa (Brown, Campbell et al. 1998).

(Sarode, Zarkar et al. 2009) relatam um caso de um homem de 40 anos VIH seropositivo, que apresentava um tumor exofítico lobulado, localizado na região mandibular posterior. Não apresentava sintomas e tinha tido um crescimento gradual.

(Wallet-Faber, Bodemer et al. 2008) descrevem 4 casos de doença linfoproliferativa primária cutânea associada ao Epstein-Barr em imunossuprimidos, raros por se apresentarem em crianças e por alguns se tratarem de linfomas de células T. É o caso de um rapaz com 15 anos, diagnosticado com infecção por VIH aos 12 anos, que apresentava um nódulo na axila com uma apresentação sugestiva de sarcoma de Kaposi. Foi diagnosticado de linfoma de células T após estudo imunohistoquímico. Após terapêutica apropriada o nódulo desapareceu completamente, mas dois anos volvidos voltou a apresentar uma lesão Kaposiforme na perna esquerda. Novamente depois da terapêutica, o nódulo desapareceu não tendo voltado a recidivar.

## Terapêutica

A tricoleucoplasia geralmente resolve com a instituição de HAART sem a necessidade de intervenções adicionais. No entanto, em doentes com grande ansiedade e em doentes com lesões persistentes, para se obter eficácia em termos cosméticos pode-se aplicar podofilino tópico, retinóides tópicos, ou recorrer à crioterapia ou à cirurgia excisional. Os análogos dos nucleosídeos e o foscarnet são também eficazes e usados quando as lesões têm grandes dimensões, mas a regressão pode ser apenas temporária (Allen Johnson R 2002) e (Mendoza, Diamantis et al. 2008). O estudo de (Moura, Guimaraes et al. 2007) mostrou que a combinação de aciclovir com podofilino permite obter uma resolução clínica de 100%, não sendo o mesmo possível com a podofilina em monoterapia.

O tratamento das doenças linfoproliferativas associadas ao EBV envolve primariamente a reconstituição do sistema imune com terapêutica anti-retrovírica, sendo que a resolução das lesões cutâneas pode ser conseguida com cirurgia ou radioterapia. Nos caso já referidos de (Wallet-Faber, Bodemer et al. 2008) e (Sarode, Zarkar et al. 2009) a combinação de tratamento local com cirurgia e/ou radioterapia com a multiterapia antiretrovírica permitiu o desaparecimento completo das lesões. No caso de (Wallet-Faber, Bodemer et al. 2008) a recidiva resultou após suspensão de HAART, o que revela a importância de manter as contagens de CD4+ elevadas.

## Herpes 8

O vírus herpes 8 é também denominado como o vírus do sarcoma de Kaposi uma vez que foi encontrado em praticamente 100% dos sarcomas de Kaposi (SK) em indivíduos com SIDA (Yen-Moore, Vander Straten et al. 2000).

A transmissão do vírus ocorre geralmente por via sexual, quer em homo- como em heterossexuais. Há também evidências epidemiológicas de transmissão no parto, no contacto mãe-criança e criança-criança onde a saliva parece ser o principal veículo(Kumar, Little et al. 2003).

O desenvolvimento do SK foi um dos primeiros sinais da epidemia da SIDA e mantém-se ainda hoje como uma das malignidades mais comuns nos VIH seropositivos. No início da epidemia, cerca de 30 a 40% dos homens sobretudo homossexuais e bissexuais, com SIDA tinham SK, mas a prevalência tem vindo a diminuir especialmente no ocidente com as alterações da educação sexual e com o desenvolvimento de HAART(Rigopoulos, Papparizos et al. 2004).

O vírus herpes 8 está igualmente associado a outras proliferações malignas como o linfoma de derrame primário e a doença de Castleman multicêntrica, e possivelmente a outras doenças incluindo os pênfigos vulgar e foliáceo (Arav-Boger 2009) e (Yen-Moore, Vander Straten et al. 2000).

### Clínica

Embora a infecção pelo herpes 8 seja essencial para o desenvolvimento do SK, só por si pode não ser suficiente. De facto, enquanto pacientes com um sistema imune normal têm o risco de 1 em cada 400 de vir a ter SK durante a sua vida, cerca de um terço a metade dos doentes infectados por VIH desenvolvem a doença neoplásica (Gallo

1998). Isto revela que a imunodeficiência profunda nestes doentes pode comprometer a supressão da replicação do vírus, facto que é sugerido pela maior frequência de SK em doentes com contagens reduzidas de linfócitos T CD4+ (Kumar, Little et al. 2003).

O SK é uma proliferação vascular de células derivadas do endotélio e pode apresentar várias formas. A forma clássica é encontrada no indivíduo idoso da zona mediterrânica e da Europa de Leste e é indolente envolvendo as extremidades distais. A forma africana é agressiva e ocorre maioritariamente nos indivíduos com idade entre 30 a 40 anos (Kumar, Little et al. 2003). O SK pode-se desenvolver também por imunossupressão iatrogénica e devida à doença VIH.

Apesar do curso evolutivo do SK associado ao VIH poder ser variável, é bastante mais agressivo que as restantes formas, com disseminação cutânea e visceral frequente.

Inicialmente as lesões apresentam-se como placas dificilmente palpáveis ou máculas de coloração ténue. À medida que as lesões se elevam adquirem coloração rosada, com tons de amarelo e verde, assemelhando-se a um hematoma. No espaço de semanas, meses ou até anos, as lesões transformam-se em nódulos ou em tumores e a cor escurece tornando-se violácea com um halo amarelo-esverdeado. Lesões discretas podem coalescer e formar grandes placas. A epiderme sofre igualmente alterações, mostrando-se atrófica, brilhante e por vezes hiperqueratósica com descamação. Numa fase mais tardia pode haver necrose do tumor com erosão e ulceração.

No que respeita à localização, o SK associado ao VIH pode surgir em qualquer lugar na pele embora algumas áreas sejam mais comunmente atingidas. Quando surgem na cabeça e pescoço, desenvolvem-se com frequência lesões no nariz, regiões genianas, pálpebras e pavilhão auricular. Lesões orais são também comuns e podem ser o primeiro local a ser afectado, tipicamente o palato duro manifestando-se por mancha eritemato-

violácea ou com aspecto hemorrágico, com tendência para a ulceração. Ocasionalmente o SK pode afectar a conjuntiva bulbar simulando hemorragia subconjuntival. Pode ocorrer também obstrução linfática pelas lesões de SK condicionando edema facial que em condições extremas causa desfiguração significativa (Allen Johnson R 2002). Na figura 4 observa-se uma apresentação típica do SK no pescoço de um doente.



Figura 4. Sarcoma Kaposi

O diagnóstico diferencial do SK vai depender do estágio da doença. Inicialmente, na forma maculosa deve-se considerar uma lesão traumática (equimose), hemangioma, dermatofibroma, picada de insecto, nevo melanocítico ou até psoríase, líquen plano e sífilis secundária. Na fase nodular devemos diferenciar o SK de hematoma, picadas de insecto, nevo melanocítico, cancro cutâneo não melanoma, melanoma maligno e metástase de neoplasia visceral. No caso de placas e lesões tuberosas, o principal diagnóstico alternativo a considerar deve ser o de linfoma (Allen Johnson R 2002).

Com o advento da HAART, o SK tornou-se menos comum. Porém, especialmente nos indivíduos não tratados, o SK pode ainda surgir, bem como

complicações e eventualmente morte devido a esta doença. Sem tratamento as lesões tendem a aumentar em número, de tamanho, a tornarem-se mais escuras e coalescer em placas, ulcerar causando desfiguração, risco infeccioso secundário considerável e elevada morbidade bem como mortalidade não desprezível. Alguns doentes desenvolvem lesões em órgãos internos (tracto gastrointestinal, nódulos linfáticos, fígado, pulmão, baço e rins), que ocasionalmente ocorrem sem o envolvimento cutâneo.

### Terapêutica

Tendo em conta o espectro clínico variável do SK associado ao VIH, as opções de tratamento podem variar entre a observação à terapia local ou sistémica. O primeiro objectivo deve ser a redução do compromisso imune através do tratamento do próprio VIH com a instituição de HAART.

O uso de HAART diminuiu substancialmente a incidência de SK e aumentou a sobrevida dos doentes. Em muitos casos, especialmente em indivíduos sem história de tratamento anti-retroviral e sem disseminação visceral, a HAART, por si só, induz a remissão na doença moderada, embora com tempo de resposta variável. Por outro lado, doentes com um regime de HAART estabelecido, mas que mantêm replicação de VIH, baixas contagens de CD4+ e que apresentam envolvimento extenso de SK, raramente respondem a HAART.

Deste modo, o tratamento da doença VIH subjacente deve ser considerado um factor importante da terapia do SK. Se modalidades específicas anti-SK devem ser utilizadas ou não, depende da resposta à HAART, do risco de progressão da doença e da questão problemática se tornou para o doente (Kumar, Little et al. 2003).

Várias modalidades terapêuticas locais mostraram actividade contra o SK. Na doença cutânea localizada recomenda-se a aplicação tópica de alitretinoína 0,1% (Arav-

Boger 2009). Pode ainda recorrer-se à radioterapia, à crioterapia, e à injeção intralesional de vinblastina. A doença disseminada e a doença que atinge os órgãos internos devem ser tratadas com terapia sistémica.

Em formas cutâneas indolentes e disseminadas pode-se usar interferão- $\alpha$  sistémico. Em doentes com formas mais agressivas, os agentes de escolha tradicionais são a vincristina e a bleomicina em combinação com a adriamicina (Allen Johnson R 2002). Nos últimos anos foram aprovadas no tratamento de SK a doxorubicina e a daunorubicina, que de uma maneira geral são bem tolerados, mesmo quando são administrados múltiplos ciclos, e que induzem respostas em aproximadamente 50% dos doentes. O paclitaxel pode ser eficaz em monoterapia, e mostrou respostas em aproximadamente 50 a 70% dos doentes com SK severo, mesmo naqueles que não mostraram melhorias com as antraciclina (Kumar, Little et al. 2003). Alguns regimes possíveis encontram-se no quadro 3.

Quadro 3. Tratamento sistémico para o Sarcoma de Kaposi associado ao VIH

<b>Fármaco</b>	<b>Regime</b>
Interferão- $\alpha$	5-10x10 <sup>6</sup> U SC ou IM 1id <b>ou</b> 3x por semana
Doxorubicina	20 mg/m <sup>2</sup> IV cada 2 a 3 semanas
Daunorubicina	40-60mg/m <sup>2</sup> IV cada 2 semanas
Paclitaxel	135mg/m <sup>2</sup> IV cada 3 semanas <b>ou</b> 100mg/m <sup>2</sup> cada 2 semanas

*Adaptado de(Kumar, Little et al. 2003)*

Contudo, a maioria destes fármacos causa supressão da medula óssea e pode ter outros efeitos imunossupressivos, indesejáveis em doentes infectados pelo VIH. Além disso, como o objectivo deste tratamento é adjuvante e por isso administrado por alguns meses, a toxicidade cumulativa pode ser problemática. Por este motivo têm se desenvolvido novas terapêuticas baseadas na patogénese do SK como são os casos da

talidomida e IL-12, que demonstraram actividade anti-angiogénica, e o COL-3, um inibidor da metaloproteinase da matriz (Kumar, Little et al. 2003).

Os antivirais anti-herpes (nomeadamente o ganciclovir) podem ser úteis na profilaxia do SK, ao mostrarem actividade contra o herpes vírus 8. Mas a duração prolongada destes regimes pode criar resistências e mais uma vez a toxicidade destes fármacos torna-os sub-óptimos em indivíduos que não tenham outra indicação para usá-los, pelo que não são geralmente recomendados (Arav-Boger 2009).

## Citomegalovirus

O citomegalovirus (CMV) é responsável pela infecção oportunística mais comum em doentes com doença avançada por VIH. Na verdade, 95% dos doentes com contagens inferiores a 100 células/mm<sup>3</sup> mostraram manifestações clínicas do CMV (Yen-Moore, Vander Straten et al. 2000).

O CMV é transmitido de várias maneiras, nomeadamente por saliva, contacto sexual, transferência placentar, aleitamento, transfusão sanguínea e transplantação de órgão sólido ou de células hematopoiéticas (Steininger 2007).

No imunodeprimido, a doença por CMV pode ser uma infecção primária, reactivação de uma infecção latente ou re-infecção por um novo subtipo, mas constitui de qualquer das maneiras uma causa major de morbidade e mortalidade.

A reactivação e a disseminação tornam-se mais comuns à medida que a imunodeficiência agrava, e pode-se considerar como limiar crítico para a manifestação do CMV 100 células/mm<sup>3</sup>.

Com a introdução da HAART, observou-se paralelamente aos benefícios gerais, uma redução da replicação do CMV que se traduziu numa redução da incidência da doença pelo CMV (Steininger 2007).

Na clínica, tipicamente apresenta-se como pneumonite, corioretinite, encefalite, gastroenterite ou infecção disseminada fatal. De facto, a infecção cutânea por CMV é relativamente rara, mesmo em indivíduos imunodeprimidos (AbdullGaffar, Raman et al. 2008).

## Clínica

As lesões cutâneas por CMV têm uma apresentação variada e pouco específica. Geralmente surge uma erupção maculopapulosa generalizada (morbiliforme), especialmente depois da administração de antibióticos na fase inicial da doença, à semelhança do que acontece com a infecção por EBV.

(AbdullGaffar, Raman et al. 2008) descrevem esta forma clínica. Tratava-se de uma doente de 31 anos com o diagnóstico recente de SIDA, que apresentava uma erupção generalizada nos membros superiores e inferiores, nádegas e tronco. As lesões eram pápulas vermelho-acastanhadas que condicionavam prurido ligeiro e algumas escoriações. Observavam-se ainda úlceras perianais, febre e a doente referia astenia marcada. De referir que nesta doente como em outras situações, a ulceração perianal dependia possivelmente de processo contíguo do tracto gastrointestinal com extensão para a pele.

Mas na infecção cutânea por CMV podem também observar-se lesões localizadas como úlceras, nódulos, vesículas, placas duras e hiperpigmentadas, ou lesões mais generalizadas como erupções vesiculo-bolhosas (Francesco D 2000).

Tendo em conta este espectro clínico variável, o CMV pode assim simular outras infecções cutâneas virais ou ser confundido com erupções por fármacos, vasculites, púrpuras e dermatoses vesiculo-bolhosas. Além disso, mesmo no que respeita à histologia, o diagnóstico pode não ser fácil de estabelecer se não forem tomadas em conta certas características (AbdullGaffar, Raman et al. 2008).

## Terapêutica

O tratamento da infecção por CMV é difícil. O uso de aciclovir mostra-se geralmente ineficaz, mas as úlceras podem curar com o foscarnet ou ganciclovir. No

caso referido de (AbdullGaffar, Raman et al. 2008) recorreu-se ao ganciclovir, mas a doente morreu poucos meses depois do diagnóstico.

## Papilomavirus (HPV)

O HPV é uma causa frequente de morbidade em pacientes com VIH. Constitui uma das mais comuns e generalizadas infecções virais transmitidas pelo contacto sexual, pelo que não surpreende que a infecção por HPV seja bastante comum em doentes VIH positivo.

Nestes doentes, os níveis quantitativos de HPV estão aumentados o que resulta numa maior incidência de lesões cutâneas e com duração aumentada. Além disso, neste grupo de imunodeprimidos há uma redução na resolução completa das lesões por HPV estabelecidas, tal como um aumento das reactivações por HPV latente, o que se traduz num risco aumentado para todos os tipos de cancro anogenital e não-anogenital e respectivos percursos associados ao HPV. A doença anogenital maligna *in situ* em particular tem risco aumentado com contagens de linfócitos T CD4+ inferiores a 200 (Frisch, Biggar et al. 2000).

A juntar a isto, estes doentes têm mais frequentemente infecções causadas com múltiplos e pouco usuais tipos de HPV, e igualmente com carga vírica aumentada (Palefsky 1997). Esta replicação descontrolada do HPV no contexto de uma co-infecção por VIH tem sido atribuída a uma diminuição no número e função de linfócitos T CD4+ circulantes. Na verdade a prevalência de lesões por HPV em indivíduos com SIDA aumenta com a progressão da imunodeficiência (Yen-Moore, Vander Straten et al. 2000).

Porém, ao contrário do que se possa pensar inicialmente, a HAART revelou benefícios mínimos na doença relacionada com HPV. Apesar de HAART ter reduzido significativamente a morbidade e mortalidade da doença por VIH, as taxas de malignidade nesta população não normalizaram e aliás verificam-se doenças malignas

adicionais à medida que os doentes vivem vidas mais longas e mais saudáveis (Palefsky 1997).

A infecção dermatológica por HPV manifesta-se tanto como doença anogenital como doença não-genital.

Os papilomavirus 11, 16, 18, e 31 são os que se observam com maior frequência em amostras de condilomas anogenitais em doentes VIH seropositivos de ambos os sexos. Os subtipos 16 e 18 são tipos de HPV de alto risco uma vez que podem causar cancro do colo do útero bem como carcinomas anogenital, da cabeça e do pescoço. Já o tipo 11 (causa de 90% da verrugas genitais) é de baixo risco pois tipicamente não predis põem para carcinoma(Gormley and Kovarik 2009).

Principalmente nos homens VIH positivos, a infecção anal com HPV é bastante comum, com o aumento da prevalência proporcional à diminuição da contagem de CD4+. Os subtipos mais prevalentes nesta população são o 16 e 18, associados ao desenvolvimento subsequente de carcinoma anal. O cancro anal tornou-se mesmo no quarto tipo de cancro mais comum nos homens homossexuais infectados por VIH, e a infecção anal por HPV chega a estar presente em 90% dos doentes a fazer HAART (Kreuter, Wieland et al. 2006).

A doença cutânea não-anogenital é igualmente mais frequente em doentes com VIH. O HPV foi encontrado na mucosa normal de adultos em até 25% (Haberland-Carrodeguas, Fornatora et al. 2003), e em indivíduos VIH-infectados, a infecção por HPV parece ser mais prevalente ainda. Descrevem-se ainda com frequência verrugas faciais e orais.

## Clínica

A doença anogenital inclui o condiloma acuminado como a manifestação cutânea mais comum da infecção genital por HPV. Mas o HPV é também responsável por múltiplas lesões pré-malignas ou de malignidade intermediária como o condiloma acuminado gigante (também denominado tumor de Buschke-Loewenstein), a neoplasia intraepitelial anal (AIN), a neoplasia intraepitelial peniana (PIN), e a neoplasia epitelial vaginal/vulvar (VIN). O HPV pode ainda ser a causa de condições malignas, as quais têm prevalência aumentada nos doentes com VIH, como o carcinoma invasivo anal, vulvar ou do pênis.

Os condilomas acuminados, associados em 70 a 100% dos casos ao HPV-6 e HPV-11 (Partridge and Koutsky 2006), são geralmente formações papulosas ou pediculadas na mucosa genital, de coloração esbranquiçada ou acinzentada, superfície lisa ou rugosa, em regra de 2 a 5 mm, podendo porém, à medida que se estendem, confluir e adquirir vários centímetros de diâmetro. Localizam-se geralmente nos locais de microtraumatismo durante o coito, ou seja no intróito e nas membranas mucosas peri-anal e intra-anal. Além disso, são muitas vezes multifocais podendo estender-se para o recto e uretra e, na mulher, para a vagina e colo. A acompanhar as lesões, os doentes podem apresentar prurido e ardor, embora muitas vezes sejam assintomáticas (Ahmed, Madkan et al. 2006). A figura 5 mostra múltiplos condilomas acuminados na região anogenital.



Figura 5. Condilomas venéreos

O condiloma acuminado gigante (Tumor de Buschke-Lowenstein), surge como uma lesão de grandes dimensões semelhante a couve-flor, e por sua vez pode-se manifestar como doença maligna em cerca de 50 % dos casos (Mudrikova, Jaspers et al. 2008).

Os pacientes com VIH apresentam verrugas maiores e mais numerosas que podem responder menos ao tratamento. Têm ainda, maior carga viral e maior prevalência de co-infecção por tipos de HPV de alto risco como o 16 (Partridge and Koutsky 2006).

Relativamente à apresentação do carcinoma anal, na fase precoce pode ter uma apresentação insidiosa, com prurido, ardor e dor, com evolução para massa tumoral crónica, abscessos ou leucoplasia.

Tem-se verificado, de igual modo, um aumento na incidência de VIN e do carcinoma vulvovaginal na mulher seropositiva para o VIH. As lesões de VIN podem apresentar manifestações clínicas diversas, podendo variar tipicamente entre placas

eritematosas e lesões papulosas, verruciformes e polipóides com ou sem pigmentação (Casolati, Agarossi et al. 2003).

Por seu lado, o homem com VIH apresenta um risco aumentado (duas a três vezes) de desenvolver carcinoma do pénis em comparação com o homem imunocompetente. O PIN, apesar de se manter uma condição rara, ocorre também com maior frequência nestes indivíduos, nomeadamente o PIN de alto grau associado na maioria dos casos ao HPV-16. Contudo, mesmo nesta população, a progressão de PIN para carcinoma invasivo ocorre raramente. Clinicamente o PIN pode apresentar várias formas. Nos indivíduos jovens pode surgir na forma de papulose bowenoide, enquanto a partir dos 50 anos apresenta-se na forma de doença de Bowen. A progressão para carcinoma é mais frequente nesta última forma (Gormley and Kovarik 2009).

(Schmitz, Goldberg et al. 2007) descrevem um caso de doença de Bowen associado ao HPV num afro-americano do sexo masculino com 44 anos de idade VIH-positivo (com contagem de CD4+ < 20) que apresentava uma lesão eritemato-descamativa que envolvia o pénis, escroto e região inguinal esquerda com duração de 6 meses. A área envolvida estava sensível ao toque e verificavam-se adenopatias inguinais bilaterais palpáveis. Trata-se assim de uma lesão bastante extensa e com uma rápida progressão, que reflecte o carácter particular destas lesões no contexto de uma co-infecção por VIH.

A doença não-anogenital por HPV surge na forma de verrugas comuns benignas, lesões bizarras como epidermodisplasia verruciforme-like, e em algumas formas de cancro cutâneo não-melanoma (NMSC).

As verrugas cutâneas: verruga vulgar, verruga plantar e verruga plana, apresentam uma prevalência aumentada nos doentes com VIH. As verrugas vulgar e plantar são pápulas ou nódulos queratósicos bem demarcados, com múltiplos pontos

pequenos de coloração vermelho-acastanhada que representam os capilares trombosados. Caracteristicamente interrompem os dermatóglifos. A verruga plana surge como uma pápula plana, bem demarcada e sem os pontos observados nas anteriores (Allen Johnson R 2002).

Na população VIH seropositiva, as verrugas plantares apresentam-se geralmente maiores, mais numerosas e confluentes, mais agressivas, e mais refractárias ao tratamento, em comparação com as dos imunocompetentes. Mas ao contrário do que se passa com outras lesões por HPV, a gravidade destas verrugas parece estar relacionada com o subtipo de HPV e não com o nível de imunossupressão (Meberg, Kenyon et al. 1998) e (Herrera, Correa et al. 2007).

Epidermodisplasia Verruciforme (EV) foi descrita em vários estados de imunodepressão, incluindo em VIH. A propósito, (Berk, Bruckner et al. 2009) referem um doente do sexo masculino afro-americano de 42 anos que apresenta, com a duração de um ano, lesões hiper e hipopigmentadas assintomáticas, refractárias ao cetozonazol tópico. Encontrava-se a fazer HAART e as contagens de linfócitos T CD4+ eram de 7 células/mm<sup>3</sup>. Ao exame físico apresentava pápulas e placas finas, descamativas, ligeiramente verrucosas e hipo e hiperpigmentadas na cabeça, pescoço e tronco superior.

Apresentações atípicas de EV incluem pápulas e placas eritematosas com descamação nas zonas inguinais. Uma vez que a EV ocorre muito raramente em doentes VIH, alguns autores exprimiram a hipótese de EV surgir apenas nos doentes que apresentam predisposição genética (que nas formas clássicas de EV se associa a mutações dos genes EVER1 e EVER2).

O risco de NMSC está aumentado nos imunodeprimidos por VIH, sendo o carcinoma basocelular 7 vezes mais frequente que o carcinoma espinhocelular (CEC)

(Wilkins, Turner et al. 2006). Um caso de carcinoma espinhocelular merece especial atenção porém. Trata-se do CEC digital e periungueal, que está maioritariamente associado ao altamente oncogénico HPV-16, usualmente confinado aos tumores mucosos mas raramente encontrado noutros tumores cutâneos. Estes tumores são agressivos e invadem o perióstio e o osso relativamente cedo no curso da doença devido à proximidade destas estruturas.

### Terapêutica

A terapêutica da infecção HPV não é bem sucedida na maioria dos doentes VIH-positivo. De uma maneira geral, o tratamento não visa a erradicação do HPV, mas antes a resolução das diferentes lesões de maneira a melhorar o conforto e qualidade de vida do doente. É necessário encorajar os doentes a tratar as verrugas numa fase precoce da doença quando as contagens de células CD4+ são bem superiores a 200/mm<sup>3</sup>.

As terapias convencionais são as terapias ablativas e citotóxicas. No fundo tratam-se dos mesmos tratamentos para os indivíduos imunocompetentes, embora o resultado seja pior no caso de doentes VIH.

As terapias citodestructivas têm-se mostrado úteis na eliminação de lesões evidentes, mas estão associadas a altas taxas de recorrência. Actualmente a terapêutica imunomoduladora com o imiquimod parece surgir como uma opção vantajosa. (Herrera, Correa et al. 2007) mostraram uma maior eficácia e taxas de recorrência mais baixa com o imiquimod do que com outras formas de tratamento, além da vantagem de poder ser aplicado pelo próprio doente e de estar associado a efeitos secundários mínimos que não suficientemente graves para interromper o tratamento.

No tratamento das verrugas genitais podemos considerar duas categorias: o tratamento aplicado pelo doente e o tratamento realizado pelo médico. No primeiro caso

pode-se recorrer ao podofilino ou ao imiquimod, enquanto no último devemos considerar a crioterapia, o ácido tricloroacético, podofilino, remoção cirúrgica e a cirurgia a laser (Gormley and Kovarik 2009).

Relativamente ao tratamento da infecção anal, AIN e carcinoma anal, segundo o estudo de (Anderson, Boller et al. 2004) a doença não invasiva pode ser tratada eficazmente com excisão e terapia convencional para condiloma. O método mais eficaz para tratar o carcinoma anal em doentes seropositivos para o VIH permanece incerto. Este estudo recomenda quimio-radiação em doentes com bom estado geral e que apresentam doença no estágio I. Para o estágio II e III o papel da quimio-radiação não é tão certo.

Os tratamentos *standard* da infecção vulvovaginal, VIN e carcinoma vulvovaginal não estão, de igual modo, bem definidos mas incluem agentes tópicos (imiquimod, ácido tricloroacético e podofilina para lesões de baixo grau) e vaporização a laser e excisão alargada para lesões de alto grau (Abercrombie and Korn 1998).

No tratamento do carcinoma *in situ* do pénis ou do CEC invasivo recorre-se à excisão local ou à cirurgia de Mohs. Outras técnicas destrutivas, tais como a electrodissecção ou crioterapia com azoto líquido ou ainda o tratamento tópico com podofilina, 5-flourouracil e imiquimod. A aplicação tópica de imiquimod surge novamente como uma alternativa apetecível à cirurgia, com uma redução significativa do risco de impotência funcional e desfiguração cosmética (Gormley and Kovarik 2009). A radioterapia pode ser usada com propósito de palição como em (Schmitz, Goldberg et al. 2007) mas pode também ser usada com intuito curativo.

O tratamento das verrugas comuns varia com o grau de imunossupressão. Em pacientes com doença no estágio inicial, as lesões devem ser tratadas como num indivíduo imunocompetente.

Em pacientes com imunodeficiência avançada por VIH o tratamento agressivo com laser e cirurgia é contra-indicado, uma vez que a completa erradicação é pouco provável (Allen Johnson R 2002).

A acitretina e outros retinóides sintéticos, utilizados na epidermodisplasia verruciforme, podem ser úteis na abordagem aos doentes com inúmeras verrugas planas, mas de uma maneira geral o tratamento da EV associada ao VIH é menos bem sucedido do que na EV clássica (Berk, Bruckner et al. 2009).

O tratamento dos casos de CEC digital ou periungueal deve ser efectuado com a cirurgia Mohs, mas devido às altas taxas de recorrência que possivelmente se devem a HPV residual pós-cirúrgico, é frequentemente considerada a amputação (Alam, Caldwell et al. 2003).

Por último e a este propósito, uma pequena referência às vacinas para o HPV. Dada a alta prevalência do HPV nos doentes com VIH, a vacinação poderá trazer a esta população alguns benefícios, ainda não totalmente confirmados, nomeadamente auxiliar a indução ou regressão de lesões/infecções por HPV, e conferir alguma protecção contra-infecção ou reactivação de alguns subtipos específicos de HPV (Gormley and Kovarik 2009).

## Molluscum Contagiosum (Poxvirus)

O Molluscum Contagiosum (MC) pertence à família dos Poxvirus e constitui uma infecção comum no doente com VIH ocorrendo entre 5 a 20% destes doentes (Chaudhary and Kulkarni 2008).

É uma infecção benigna limitada à pele podendo também surgir raramente nas superfícies mucosas como o olho (conjuntiva, limbus e córnea).

É transmitido por contacto directo e por auto-inoculação ocorrendo principalmente em pré-adolescentes, no adulto sexualmente activo, no atleta de desportos de contacto e no imunossuprimido. Contrariamente ao que se passa com outros vírus, o MC não desenvolve latência pelo que no doente com VIH a infecção provavelmente não resulta de uma reactivação de uma infecção adquirida anteriormente (Smith and Skelton 2002).

É mais comum em países em desenvolvimento e onde o clima é tropical (Smith, Yeager et al. 1999).

### Clínica

Classicamente, as lesões caracterizam-se por pequenas pápulas ou nódulos procidentes na superfície cutânea, de cor rosada ou branco pérola, umbilicados e parcialmente preenchidos por material gelatinoso. Nas crianças localizam-se geralmente nas extremidades, enquanto nos adultos, sendo uma doença sexualmente transmissível, são observados com frequência nas regiões genitais e inguinais, embora possa ocorrer em qualquer parte do tegumento cutâneo.

A evolução clínica no VIH difere significativamente do indivíduo normal e constitui um excelente marcador do grau de imunodeficiência. O número de lesões está

inversamente relacionado com a contagem de linfócitos T CD4+, e formas severas de MC podem ser observadas com contagens inferiores a 200-250 células/mm<sup>3</sup> (Yen-Moore, Vander Straten et al. 2000).

No VIH seropositivo, as lesões variam no que toca ao tamanho, número, morfologia e localização.

As lesões têm geralmente 2 a 6 mm de diâmetro, mas podem apresentar mais de 1 cm (com a denominação de molluscum gigante). (Baxter and Highet 2004) descreve o caso de um homem com contagens de CD4+ persistentemente baixas (menos de 0,25x10<sup>9</sup>/L) que desenvolveu MC gigante facial 3 anos após diagnóstico de VIH. Algumas lesões estenderam-se para o músculo, sendo necessária drenagem cirúrgica. Além da desfiguração cosmética, este caso destaca-se também pela falência terapêutica dos antiretrovirais e de terapêuticas cirúrgicas e citodestructivas em monoterapia.

As lesões de MC podem surgir solitárias, mas com o avançar da imunossupressão multiplicam-se podendo exceder uma centena de elementos e formar placas de pequenas lesões (Yen-Moore, Vander Straten et al. 2000). Apesar de não ser a forma mais comum, (Sen S 2009) apresenta um caso desta forma agminada de MC. Um homem de 48 anos que tinha múltiplas pápulas de pequenas dimensões não dolorosas na face, pescoço e couro cabeludo. As lesões na face eram mais de 50 e tinham em média 5 mm. Mas a particularidade centra-se nas numerosas pápulas no couro cabeludo que coalesceram formando uma placa de aparência peculiar com mais de 8 cm de comprimento. O doente apresentava ainda pequenas lesões na parte superior do tronco, sem atingimento dos genitais. Na altura do diagnóstico a contagem de CD4+ era de 58 células/mm<sup>3</sup>.

Os locais afectados mais comuns nos adultos infectados por VIH são a face (particularmente em redor dos olhos), barba, pescoço, couro cabeludo, região anogenital

e inguinal. Entre estes, a barba é mesmo o local mais frequente no indivíduo do sexo masculino, resultando da inoculação ao escanhoar. (Chaudhary and Kulkarni 2008) publicam 4 casos representativos do padrão de distribuição das lesões no indivíduo com VIH. Nestes casos, embora com morfologia clássica, as erupções papulares surgiram: em ambas as regiões genianas e no ombro; no pavilhão auricular direito e no sulco nasolabial esquerdo; na fronte e em ambas bochechas e na região peri-ocular bilateralmente. Em contraste com os seronegativos, em que as lesões geralmente se limitam à área genital, nesta população de adultos observa-se um padrão habitualmente verificado na criança, o que sugere que nos VIH a transmissão não é apenas sexual. As figuras 6 e 7 mostram possíveis localizações do MC na face.



Figura 6. MC na barba



Figura 7. MC na pálpebra

Nos doentes VIH observam-se ainda outras formas bizarras de MC. Entre elas o molluscum sem umbilicação, com múltiplas umbilicações, doloroso ao toque, eritematoso e nodular. Pode apresentar-se sob a forma disseminada como mostra (Bhanumathi N 2008) no caso de uma mulher de 22 anos que apresentava desde há 2 meses múltiplas pápulas rosadas assintomáticas com umbilicação central, medindo entre 3-5 mm de diâmetro e algumas com mais de 1 cm de diâmetro. O fenómeno de Koebner

estava presente. As lesões distribuíam-se por todo o tegumento, poupando as mãos e os pés. Apresentava ainda lesões compatíveis com herpes simples e adenopatias inguinais bilaterais. A contagem de CD4 + era baixa, com 49 células/mm<sup>3</sup>. Esta forma disseminada da doença parece não atingir apenas a pele glabra.

(Manchanda, Sethuraman et al. 2005) descrevem um caso particular quer pela sua forma bizarra quer pela sua raridade. Trata-se de um homem de 34 anos com uma contagem de CD4+ de 38x10<sup>6</sup>/L, que no exame dos genitais revela três pápulas rosadas bem definidas (duas no lado mucoso do prepúcio e uma no escroto junto à base do pênis). O tamanho varia entre 3 e 7 mm, eram indolores e têm uma projecção queratósica com altura maior que o diâmetro. Esta apresentação de MC como “corno cutâneo” é rara, havendo poucos casos descritos na literatura, sendo de extrema importância fazer o diagnóstico diferencial com a infecção por HPV e com o queratose hipertrófica/carcinoma espinhocelular.

Ocasionalmente pode ocorrer infecção bacteriana secundária por *S. aureus* com abcedação, ou por *P. aeruginosa* originando celulite necrotizante (Allen Johnson R 2002).

O diagnóstico diferencial das lesões solitárias deve incluir a verruga vulgar, o condiloma acuminado, o granuloma piogénico, queratoacantoma, nevus sebáceo de Jadassohn, éctima e o carcinoma basocelular. As lesões múltiplas por seu lado assemelham-se às causadas por criptococose (embora co-exista algumas vezes a co-infecção), pneumocistose cutânea e ainda outras infecções fúngicas como histoplasmose, coccidioidomicose e peniciliose (Allen Johnson R 2002) (Yen-Moore, Vander Straten et al. 2000).

## Terapêutica

Em imunocompetentes, as lesões por MC são geralmente auto-limitadas resolvendo-se espontaneamente em meses ou 1 a 2 anos. Porém, em doentes imunossuprimidos, a doença é mais difusa, persistente e resistente aos métodos de terapia tradicionais.

Existem vários procedimentos e/ou agentes tópicos que podem ser usados no tratamento dos MC, que se enumeram no quadro 3.

Quadro 3. Modalidades terapêuticas no Tratamento do Molluscum Contagiosum

<b>Destructivos</b>	<b>Citotóxicos</b>	<b>Antivirais</b>	<b>Imunomodadores</b>
Curetagem	Podofilino	Cidofovir	Interferão- $\alpha$ (subcutâneo)
Crioterapia	5-fluouracil	Sansalvamide	Interferão- $\beta$
Laser CO <sub>2</sub>		tretinoína	Imiquimod
Electrodissecção			Cimetidina
Ácido tricloroacético			Picibanil
Cantaridina			
Hidróxido potássio			
Nitrato de Prata			

Sansalvamide em desenvolvimento

*Adaptado de (Smith and Skelton 2002)*

Nos indivíduos seronegativos para o VIH, o MC é habitualmente tratado com métodos destructivos que devem o seu efeito à estimulação do sistema imune. Logicamente, num indivíduo imunossuprimido estas terapias usadas isoladamente vão ser menos eficazes (Smith and Skelton 2002).

Mas terapias destructivas podem também ser dolorosas requerendo anestesia (Lidocaína ou creme EMLA) em procedimentos como na curetagem e electrocirurgia. Além disso, pode originar cicatrizes e hiper- ou hipopigmentação pós-inflamatória significativa, mais pronunciada em indivíduos de fototipo superior a IV, contribuindo

ainda mais para a desfiguração cosmética e estigmatização causada pela doença (Allen Johnson R 2002).

Em relação aos outros agentes terapêuticos, o imquimod tópico merece especial destaque pela eficácia notável em doentes com infecção VIH avançada. Mesmo em pacientes que não mostravam melhoria da contagem de CD4+ com HAART, incluindo doentes com lesões grandes e numerosas, esta terapêutica mostrou-se eficaz (Smith and Skelton 2002).

Para casos resistentes em imunodeprimidos, uma opção atractiva parece ser a combinação de um ou mais fármacos que actuem sinergicamente, ao aumentar a resposta ao MC e acelerar o processo de resolução (Smith and Skelton 2002). Esta ideia de sinergismo é reforçada pelo caso de (Baxter and Highet 2004). A combinação de cidofovir tópico e crioterapia constituíram caso de sucesso neste doente. Também o imquimod mostrou sinergismo com vários agentes nomeadamente com a crioterapia e retinóides, uma vez que estes últimos aumentam a penetração do primeiro.

Abordagem terapêutica mais eficaz consiste então na correcção da imunodeficiência, pois se isso for conseguido pode haver regressão das lesões. O tratamento anti-retroviral é assim fundamental para otimizar a terapêutica, e (Sen S 2009) sugere mesmo a possibilidade de HAART, ao ser responsável pelo aumento de CD4+, constituir o tratamento de primeira linha para todos os casos de MC ao tornar possível a resolução ou regressão da infecção sem serem necessárias aplicações tópicas.

Se a correcção da imunodeficiência não for possível o tratamento é dirigido para o controlo do número de lesões e da desfiguração cosmética, em vez da erradicação das lesões (Allen Johnson R 2002).

## Outras Infecções Virais

Embora com menos frequência, outros vírus podem ser responsáveis por lesões cutâneas nos indivíduos imunodeprimidos por VIH.

O **Parvovirus B19**, agente etiológico do eritema infeccioso, pode causar um exantema nos seropositivos para o VIH.

Ao **adenovírus** foi atribuído um caso raro de dermatite inflamatória granulomatosa em paliçada.

O **vírus do sarampo** tornou-se raro nos países desenvolvidos, surgindo em epidemias locais por falhas nos programas de imunização. Nos países em desenvolvimento é ainda comum e associado a morbidade e mortalidade significativas. O sarampo no VIH positivo pode ter um período de rash prolongado ou ausência de exantema ou enantema. Pode se manifestar ainda por um exantema atípico associado a pneumonite ou a encefalite (Allen Johnson R 2002) e (Yen-Moore, Vander Straten et al. 2000).

As manifestações dos **vírus da Hepatite B e C** podem incluir o líquen plano, porfiria cutânea tarda e a vasculite leucocitoclástica. Doentes com hepatite B e C apresentam com frequência prurido associado (Bonacini 2000).

## Conclusões

Este trabalho demonstra como as doenças cutâneas nos doentes com VIH são mais complexas e, de uma maneira geral, mais incapacitantes do que num indivíduo normal.

Vimos que, ocasionalmente, os sinais dermatológicos são os primeiros sinais de doença por VIH. As infecções virais propriamente ditas, no contexto de uma co-infecção por VIH, surgem, consoante o grau de imunossupressão, em diferentes fases do curso evolutivo da doença. Se por um lado verificámos que, por exemplo, as manifestações de HVZ ocorrem no início da doença por VIH, com contagens de CD4+ relativamente altas, outros vírus manifestam-se em casos de imunodepressão profunda com contagens abaixo de 100, como são os casos do herpes 8, do MC e do CMV. Para cada um dos vírus, podemos concluir que a gravidade das infecções em questão varia na relação inversa com as contagens de linfócitos CD4+.

Estas infecções virais nos doentes imunodeprimidos são observadas com maior prevalência, causam lesões exclusivas e mais graves, são mais difíceis de tratar e podem conduzir ao desenvolvimento de neoplasias.

A maioria dos vírus em causa é adquirida na infância (por exemplo o HVZ) ou previamente à infecção por VIH. O contacto sexual desprotegido constitui veículo de transmissão tanto do VIH como de outros vírus, o que explica em parte a alta prevalência de vírus como o HPV e o HSV-2. A prevalência do vírus o herpes 8 por outro lado parece estar a diminuir, enquanto o mollucum contagiosum permanece mais prevalente em áreas onde o clima é tropical. CMV revela uma prevalência extraordinariamente alta em doentes com imunossupressão avançada.

No que toca à apresentação clínica, embora as infecções oportunistas nos VIH seropositivo possam ter a apresentação habitual verificada no indivíduo imunocompetente, observam-se com regularidade lesões atípicas que podem condicionar atraso no diagnóstico.

O HSV pode surgir em locais menos comuns e com taxas de recorrência aumentada. Ao invés da lesão herpética clássica, verificam-se úlceras persistentes e lesões nodulares verrucosas de aspecto pseudo-tumoral.

O HVZ pode ser responsável por uma forma grave de varicela na criança com VIH. O zoster pode ter uma erupção bolhosa, hemorrágica ou necrótica e é uma manifestação comum do síndrome de reconstituição imune. Observam-se com frequência diversas formas menos habituais como o zoster disseminado, recorrente, crónico ou afectando vários dermatómos. As complicações desta infecção, nomeadamente as oculares, são também mais preocupantes.

O EBV causa a tricieleucoplasia, lesão da mucosa oral observada quase em exclusivo nos doentes imunodeprimidos por VIH e confundível clinicamente com a candidíase oral. Por outro lado, o CMV tem uma apresentação pouco específica e de difícil diagnóstico, embora a apresentação cutânea nem seja a forma mais comum da doença.

O HPV é responsável por condilomas acuminados e por diferentes lesões pré-malignas e malignas quer região anogenital, quer em localização extra anogenital, que têm nestes indivíduos incidência aumentada.

As lesões por MC têm tamanho maior, são mais numerosas e têm um padrão de distribuição radicalmente diverso do habitual. Podem formar grandes placas ou adquirir morfologias bizarras como cornos cutâneos.

As infecções virais como vimos podem igualmente estar envolvidas no desenvolvimento de doença neoplásica.

O sarcoma de Kaposi foi um dos primeiros sinais da epidemia da SIDA e é ainda hoje uma das malignidades mais comuns nesta população, surgindo em casos de imunodepressão grave.

O EBV foi recentemente associado a linfomas com possível expressão cutânea e que podem mimetizar o próprio sarcoma de Kaposi.

A HAART, ao permitir um prolongamento da sobrevida vidas aos doentes, aumentou paradoxalmente as taxas de malignidade por HPV. A progressão da doença anogenital pré-cancerosa, nomeadamente, pode durar vários anos, um período de tempo que, até recentemente, excedia a sobrevida do doente.

A co-infecção por VIH condiciona também algumas limitações às terapias convencionais para as diferentes infecções virais.

No tratamento do HSV e do HVZ, os análogos dos nucleosídeos mantêm-se como pedra basilar se bem que com doses maiores. No entanto, verifica-se que as lesões atípicas estão muitas vezes associadas a resistência ao aciclovir, devendo-se nestes casos recorrer ao foscarnet. O imiquimod tem-se mostrado eficaz e parece ganhar importância. Para o tratamento do CMV é frequente usar o ganciclovir, embora com resultados pouco satisfatórios.

Para os outros vírus verifica-se um consenso sobre a necessidade de apostar na recuperação imune através da HAART. No caso do sarcoma de Kaposi, a utilização de terapêuticas adicionais depende da resposta de cada doente à terapêutica anti-retrovírica.

Em relação ao HPV, as terapêuticas *standard* revelam altas taxas de recorrência, mas a terapia imunomodeladora com o imiquimod voltou a revelar bons resultados. As doenças neoplásicas devem ser tratadas como tal.

As lesões por MC também tendem a responder menos às terapia destrutivas habituais, pelo que pode ser necessário recorrer a outras formas (citotóxicas, antivirais ou imunomodeladoras) ou a combinações de fármacos.

Este trabalho revela que, apesar do desenvolvimento das técnicas laboratoriais, a observação clínica mantém-se ainda como componente fundamental da prática médica, e que permite a afirmação da maioria dos diagnósticos de infecções cutâneas, nomeadamente por vírus. No entanto como vimos, muitas apresentações podem levantar dúvidas e nesses casos devemos recorrer a técnicas complementares, nomeadamente histopatológicas e imunocitoquímicas, para esclarecimento, principalmente se suspeitamos de doença maligna.

Por último é importante salientar a dificuldade em tratar estas infecções, devendo-se por isso investir na prevenção, nomeadamente na prevenção da doença por VIH.

## Referências bibliográficas

- AbdullGaffar, B., L. G. Raman, et al. (2008). "Cutaneous cytomegalovirus infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome." Int J Dermatol **47**(9): 944-6.
- Abercrombie, P. D. and A. P. Korn (1998). "Vulvar intraepithelial neoplasia in women with HIV." AIDS Patient Care STDS **12**(4): 251-4.
- Ahmed, A. M., V. Madkan, et al. (2006). "Human papillomaviruses and genital disease." Dermatol Clin **24**(2): 157-65, vi.
- Alam, M., J. B. Caldwell, et al. (2003). "Human papillomavirus-associated digital squamous cell carcinoma: literature review and report of 21 new cases." J Am Acad Dermatol **48**(3): 385-93.
- Allen Johnson R, S. A., Ed. (2002). Mucocutaneous Infections in the Immunocompromised Host, in Clinical Approach to infection in the compromised Host. New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Anderson, C. A., A. M. Boller, et al. (2004). "Anal condyloma: a comparison between HIV positive and negative patients." Am Surg **70**(11): 1014-8.
- Arav-Boger, R. (2009). "Treatment for Kaposi sarcoma herpesvirus: great challenges with promising accomplishments." Virus Genes **38**(2): 195-203.
- Baxter, K. F. and A. S. Highet (2004). "Topical cidofovir and cryotherapy--combination treatment for recalcitrant molluscum contagiosum in a patient with HIV infection." J Eur Acad Dermatol Venereol **18**(2): 230-1.
- Beasley, K. L., G. E. Cooley, et al. (1997). "Herpes simplex vegetans: atypical genital herpes infection in a patient with common variable immunodeficiency." J Am Acad Dermatol **37**(5 Pt 2): 860-3.
- Berk, D. R., A. L. Bruckner, et al. (2009). "Epidermodysplasia verruciform-like Lesions in an HIV patient." Dermatol Online J **15**(1): 1.
- Bhanumathi N, V. B. (2008). "Extensive Molluscum Contagiosum in a HIV positive woman." Indian J Sex Transm Dis **29**: 89-91.
- Boivin S, C. B., Piette F., Thomas P. (2003). "Cutaneous manifestations of varicella zoster virus infections in Aids immunosuppressed patients." Revue Française D'Allergologie **43**.
- Bonacini, M. (2000). "Pruritus in patients with chronic human immunodeficiency virus, hepatitis B and C virus infections." Dig Liver Dis **32**(7): 621-5.
- Brown, R. S., C. Campbell, et al. (1998). "Plasmablastic lymphoma: a new subcategory of human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma." Clin Oncol (R Coll Radiol) **10**(5): 327-9.
- Cameron, D. W. (2004). "Common dermatologic manifestations of herpesviruses in HIV/AIDS." J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill) **3**(1): 29-31.
- Casolati, E., A. Agarossi, et al. (2003). "Vulvar neoplasia in HIV positive women: a review." Med Wieku Rozwoj **7**(4 Pt 1): 487-93.
- Chaudhary, M. and M. Kulkarni (2008). "Molluscum contagiosum in human immunodeficiency virus infected patients." Indian J Dent Res **19**(2): 155-9.
- Corey, L., H. G. Adams, et al. (1983). "Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications." Ann Intern Med **98**(6): 958-72.
- Cu-Uvin, S., B. Snyder, et al. (2006). "Association between paired plasma and cervicovaginal lavage fluid HIV-1 RNA levels during 36 months." J Acquir Immune Defic Syndr **42**(5): 584-7.
- Danve-Szatanek, C., M. Aymard, et al. (2004). "Surveillance network for herpes simplex virus resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up." J Clin Microbiol **42**(1): 242-9.

- Fatahzadeh, M. and R. A. Schwartz (2007). "Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management." J Am Acad Dermatol **57**(5): 737-63; quiz 764-6.
- Francesco D, M. G., Cesare L, et al (2000). "Cytomegalovirus infection in normal and immunocompromised humans." Dermatology **200**: 189-195.
- Frisch, M., R. J. Biggar, et al. (2000). "Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome." J Natl Cancer Inst **92**(18): 1500-10.
- Gallo, R. C. (1998). "The enigmas of Kaposi's sarcoma." Science **282**(5395): 1837-9.
- Gilson, I. H., J. H. Barnett, et al. (1989). "Disseminated ecthymatous herpes varicella-zoster virus infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome." J Am Acad Dermatol **20**(4): 637-42.
- Gormley, R. H. and C. L. Kovarik (2009). "Dermatologic manifestations of HPV in HIV-infected individuals." Curr HIV/AIDS Rep **6**(3): 130-8.
- Greenspan, D., J. S. Greenspan, et al. (1991). "Risk factors for rapid progression from hairy leukoplakia to AIDS: a nested case-control study." J Acquir Immune Defic Syndr **4**(7): 652-8.
- Haberland-Carrodegua, C., M. L. Fornatora, et al. (2003). "Detection of human papillomavirus DNA in oral inverted ductal papillomas." J Clin Pathol **56**(12): 910-3.
- Herrera, S., L. A. Correa, et al. (2007). "Effect of imiquimod in anogenital warts from HIV-positive men." J Clin Virol **39**(3): 210-4.
- Hogan, M. T. (2006). "Cutaneous infections associated with HIV/AIDS." Dermatol Clin **24**(4): 473-95, vi.
- Jacobson, M. A., T. G. Berger, et al. (1990). "Acyclovir-resistant varicella zoster virus infection after chronic oral acyclovir therapy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)." Ann Intern Med **112**(3): 187-91.
- Janier, M., B. Hillion, et al. (1988). "Chronic varicella zoster infection in acquired immunodeficiency syndrome." J Am Acad Dermatol **18**(3): 584-5.
- Kreuter, A., U. Wieland, et al. (2006). "Genital human papillomavirus-associated (pre-) malignant skin diseases drastically increase in the era of highly active antiretroviral therapy for HIV infection." J Am Acad Dermatol **55**(6): 1116-7.
- Kumar, P. P., R. F. Little, et al. (2003). "Update on Kaposi's Sarcoma: A Gammaherpesvirus-induced Malignancy." Curr Infect Dis Rep **5**(1): 85-92.
- Lazanas, M., C. Perronne, et al. (1990). "[Listeria monocytogenes endocarditis in a patient with mechanical valve prosthesis]." Presse Med **19**(12): 571.
- Levin, M. J., T. H. Bacon, et al. (2004). "Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients." Clin Infect Dis **39** Suppl 5: S248-57.
- Lidhoo, P., P. Unemori, et al. (2009). "Disseminated herpes zoster with increased CD4 counts in 3 HIV-infected patients." J Am Acad Dermatol **61**(2): 345-7.
- Lindan, C. P., S. Allen, et al. (1992). "Predictors of mortality among HIV-infected women in Kigali, Rwanda." Ann Intern Med **116**(4): 320-8.
- Lingappa, J. R. and C. Celum (2007). "Clinical and therapeutic issues for herpes simplex virus-2 and HIV co-infection." Drugs **67**(2): 155-74.
- Lolis, M. S., L. Gonzalez, et al. (2008). "Drug-resistant herpes simplex virus in HIV infected patients." Acta Dermatovenerol Croat **16**(4): 204-8.
- Manchanda, Y., G. Sethuraman, et al. (2005). "Molluscum contagiosum presenting as penile horn in an HIV positive patient." Sex Transm Infect **81**(2): 183-4.
- Marwali, H., Ed. (1997). Diagnosis and Treatment of Skin Infections, Blackwell Science.
- McCrary, M. L., J. Severson, et al. (1999). "Varicella zoster virus." J Am Acad Dermatol **41**(1): 1-14; quiz 15-6.

- Meberg, R., E. Kenyon, et al. (1998). "Characterization of plantar verrucae among individuals with human immunodeficiency virus." J Am Podiatr Med Assoc **88**(9): 442-5.
- Melbye, M., R. J. Grossman, et al. (1987). "Risk of AIDS after herpes zoster." Lancet **1**(8535): 728-31.
- Mendoza, N., M. Diamantis, et al. (2008). "Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection." Am J Clin Dermatol **9**(5): 295-305.
- Milazzo, L., S. Trovati, et al. (2007). "Recurrent herpes simplex virus (HSV) eyelid infection in an HIV-1 infected patient." Infection **35**(5): 393-4.
- Mosunjac, M., J. Park, et al. (2009). "Genital and perianal herpes simplex simulating neoplasia in patients with AIDS." AIDS Patient Care STDS **23**(3): 153-8.
- Moura, M. D., T. R. Guimaraes, et al. (2007). "A random clinical trial study to assess the efficiency of topical applications of podophyllin resin (25%) versus podophyllin resin (25%) together with acyclovir cream (5%) in the treatment of oral hairy leukoplakia." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **103**(1): 64-71.
- Mudrikova, T., C. Jaspers, et al. (2008). "HPV-related anogenital disease and HIV infection: not always 'ordinary' condylomata acuminata." Neth J Med **66**(3): 98-102.
- Munoz-Perez, M. A., A. Rodriguez-Pichardo, et al. (1998). "Dermatological findings correlated with CD4 lymphocyte counts in a prospective 3 year study of 1161 patients with human immunodeficiency virus disease predominantly acquired through intravenous drug abuse." Br J Dermatol **139**(1): 33-9.
- Nagot, N., A. Ouedraogo, et al. (2007). "Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus." N Engl J Med **356**(8): 790-9.
- Palefsky, J. M. (1997). "Cutaneous and genital HPV-associated lesions in HIV-infected patients." Clin Dermatol **15**(3): 439-47.
- Partridge, J. M. and L. A. Koutsky (2006). "Genital human papillomavirus infection in men." Lancet Infect Dis **6**(1): 21-31.
- Perronne, C., M. Lazanas, et al. (1990). "[Zona in 50 patients infected by human immunodeficiency virus. Clinical manifestations and prognostic value]." Presse Med **19**(16): 752-4.
- Poorana Ganga Devi N, N. R. S., Ramachandran R, Swaminathan S (2007). "Recurrent herpes Zoster in Early Childhood." Indian Journal of Pediatrics **74**.
- Posavad, C. M., A. Wald, et al. (2004). "Frequent reactivation of herpes simplex virus among HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy." J Infect Dis **190**(4): 693-6.
- Quinn, T. C., L. Corey, et al. (1981). "The etiology of anorectal infections in homosexual men." Am J Med **71**(3): 395-406.
- Rigopoulos, D., V. Pappas, et al. (2004). "Cutaneous markers of HIV infection." Clin Dermatol **22**(6): 487-98.
- Rodriguez-Serna, M., P. Mercader, et al. (2004). "Kaposi's varicelliform eruption in an HIV-positive patient after laser resurfacing." J Eur Acad Dermatol Venereol **18**(6): 711-2.
- Sarode, S. C., G. A. Zarkar, et al. (2009). "Plasmablastic lymphoma of the oral cavity in an HIV-positive patient: a case report and review of literature." Int J Oral Maxillofac Surg **38**(9): 993-9.
- Schmitz, M. W., L. J. Goldberg, et al. (2007). "An extensive case of Bowen's disease in an HIV-positive male." AIDS Patient Care STDS **21**(2): 78-80.
- Sen S, K. G. B., Karjyi N, Bhaumik P (2009). "Disfiguring Molluscum Contagiosum in a HIV-Positive Patient responding to Antiretroviral Therapy." Indian J Dermatology **54**: 180-182.
- Shiboski, C. H., J. F. Hilton, et al. (1996). "Human immunodeficiency virus-related oral manifestations and gender. A longitudinal analysis. The University of California, San

- Francisco Oral AIDS Center Epidemiology Collaborative Group." Arch Intern Med **156**(19): 2249-54.
- Simonsen, M., S. C. Nahas, et al. (2008). "Atypical perianal herpes simplex infection in HIV-positive patients." Clinics (Sao Paulo) **63**(1): 143-6.
- Smith, K. J. and H. Skelton (2002). "Molluscum contagiosum: recent advances in pathogenic mechanisms, and new therapies." Am J Clin Dermatol **3**(8): 535-45.
- Smith, K. J., J. Yeager, et al. (1999). "Molluscum contagiosum: its clinical, histopathologic, and immunohistochemical spectrum." Int J Dermatol **38**(9): 664-72.
- Stamm, W. E., H. H. Handsfield, et al. (1988). "The association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men." JAMA **260**(10): 1429-33.
- Steininger, C. (2007). "Clinical relevance of cytomegalovirus infection in patients with disorders of the immune system." Clin Microbiol Infect **13**(10): 953-63.
- Stewart, J. A., S. E. Reef, et al. (1995). "Herpesvirus infections in persons infected with human immunodeficiency virus." Clin Infect Dis **21** Suppl 1: S114-20.
- Strick, L. B. and A. Wald (2006). "Diagnostics for herpes simplex virus: is PCR the new gold standard?" Mol Diagn Ther **10**(1): 17-28.
- Strick, L. B., A. Wald, et al. (2006). "Management of herpes simplex virus type 2 infection in HIV type 1-infected persons." Clin Infect Dis **43**(3): 347-56.
- Suligoj, B., M. Dorrucchi, et al. (2002). "No protective effect of acyclovir on HIV disease progression in a cohort of HSV-2-HIV-infected individuals." Antivir Ther **7**(4): 289-91.
- Tangsinmankong, N., W. Kamchaisatian, et al. (2004). "Varicella zoster as a manifestation of immune restoration disease in HIV-infected children." J Allergy Clin Immunol **113**(4): 742-6.
- Wald, A. and K. Link (2002). "Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis." J Infect Dis **185**(1): 45-52.
- Wallet-Faber, N., C. Bodemer, et al. (2008). "Primary cutaneous Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disorders in 4 immunosuppressed children." J Am Acad Dermatol **58**(1): 74-80.
- Wilkins, K., R. Turner, et al. (2006). "Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease." J Am Acad Dermatol **54**(2): 189-206; quiz 207-10.
- Yen-Moore, A., M. Vander Straten, et al. (2000). "Cutaneous viral infections in HIV-infected individuals." Clin Dermatol **18**(4): 423-32.
- Yudin, M. H. and R. Kaul (2008). "Progressive hypertrophic genital herpes in an HIV-infected woman despite immune recovery on antiretroviral therapy." Infect Dis Obstet Gynecol **2008**: 592532.
- Zancanaro, P. C., L. Y. McGirt, et al. (2006). "Cutaneous manifestations of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: an institutional urban clinic experience." J Am Acad Dermatol **54**(4): 581-8.