

INFECCIÓN CUTÁNEA POR CITOMEGALOVIRUS EN RELACIÓN CON EL MECANISMO PATOGENICO DEL VITÍLIGO GENERALIZADO DE INICIO RECIENTE

Cytomegalovirus skin infection in relation with the initial pathogenic mechanism of early generalized Vitiligo

Carlos Galarza¹, Gerardo Ronceros¹, Willy Ramos¹, Alex Ortega¹, Raquel Oré², Jack Ávila¹, Humberto Chía¹, Rosa Meléndez³, Ernesto Ráez³, Jorge Hurtado¹, María Escalante³, Inés León³, Gisella Lindo¹, Jorge Hanco¹, Deny Gámez¹

RESUMEN

OBJETIVO: Demostrar la asociación de la infección cutánea por citomegalovirus en pacientes con vitiligo generalizado de inicio reciente. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio de casos y controles realizado de marzo a diciembre del 2003. Se conformaron dos grupos para la investigación: un grupo de 30 pacientes con diagnóstico de vitiligo generalizado de inicio reciente y otro grupo control conformado por 30 sujetos sanos. De todos los pacientes se obtuvo muestras de piel a las que se realizó Reacción en Cadena de la Polimerasa para genoma de citomegalovirus y exámenes histopatológicos con tinciones hematoxilina-eosina. **RESULTADOS:** Se encontró que 23 pacientes con vitiligo (76.6 %) fueron positivos para genoma de citomegalovirus en Reacción de cadena de polimerasa, mientras que sólo siete controles (23.3%) resultaron positivos. Se encontró diferencia estadística significativa para infección por citomegalovirus en los pacientes con vitiligo versus los controles con un OR = 10,7 (95 %: IC 3,47 - 33,1) (p < 0,001). El examen histopatológico para citomegalovirus fue negativo en el grupo de pacientes con vitiligo reciente y los controles. **CONCLUSIONES:** Existe asociación entre infección cutánea por citomegalovirus y vitiligo de inicio reciente en un grupo selecto de pacientes.

PALABRAS CLAVE: Vitiligo, Citomegalovirus.

Dermatol Perú 2004; 14: 181-184

SUMMARY

Objective: To demonstrate the association between skin infection by cytomegalovirus in patients with early generalized vitiligo. **SUBJECTS AND METHODS:** case and control study, implemented since March until December 2003. We adapted two groups: case group conformed by 30 patients with the recently diagnosis of vitiligo and a group formed by 30 healthy controls. From all patients we got skin samples, which were assessed by Polymerase Chain Reaction for cytomegalovirus genome and histopathologic test with hematoxylin-eosin stain. **RESULTS:** we found out that 23 patients with vitiligo (76.6%) were positive for cytomegalovirus genome by polymerase chain reaction test, while only 7 controls (23.3%) were positive for it. We found significant statistically difference

for cytomegalovirus infection in patients with vitiligo versus controls with OR = 10.7 (95 %: IC 3.47 - 33.1) (p < 0,001). The histopathologic evaluation was negative for the vitiligo and control patients groups. **CONCLUSIONS:** There is an association between skin infection by cytomegalovirus and early generalized vitiligo in a selected patients group.

Key words: Vitiligo, Cytomegalovirus.

INTRODUCCIÓN

El vitiligo es un desorden pigmentario cutáneo idiopático adquirido caracterizado por la destrucción de los melanocitos. Se asocia comúnmente a varias enfermedades autoinmunes (enfermedad autoinmune de la tiroides, anemia perniciososa, enfermedad de Adisson, diabetes mellitus, etc). Se manifiesta por la aparición progresiva de máculas acrómicas con distribución característica (de gran repercusión estética) debido a múltiples factores causales que ocasionan destrucción del melanocito⁽¹⁻⁴⁾.

1 Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

2 Centro de Investigaciones de Bioquímica y Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

3 Instituto de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

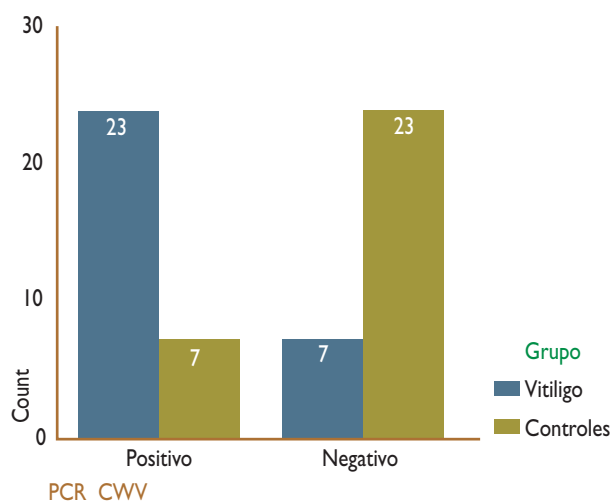


Figura 1.

La etiología del vitiligo es aún desconocida y los estudios sugieren que intervienen factores predisponentes (genéticos) y factores precipitantes (ambientales), por lo que se han propuesto algunas hipótesis como la autoinmune, citotóxica, neural y bioquímica. A pesar de que la patogenia del vitiligo es desconocida, en los últimos años se han realizado considerables avances, sin embargo, ninguna de estas teorías puede explicar por sí sola la etiología y patogenia de la enfermedad⁽⁵⁻¹²⁾.

Recientemente la infección viral ha sido implicada en la patogénesis de una variedad de enfermedades autoinmunes por lo que se ha planteado la posibilidad de que esto también ocurra en el vitiligo. Se ha buscado determinar la presencia de genomas virales mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los virus de herpes simple, varicela-zoster, citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr y HTLV-1 en la piel de estos pacientes. Los estudios han mostrado controversial asociación con CMV.

Grimes y col. en 1996 realizaron un estudio en 29 pacientes con vitiligo y 22 controles. En el grupo de pacientes con vitiligo, 11 (38 %) fueron positivos para genoma viral de CMV, mientras que todos los controles resultaron negativos, concluyendo que la infección por CMV podría actuar como posible desencadenante de vitiligo⁽¹³⁾.

En el 2001 Sanad y col. publicaron un estudio⁽¹⁴⁾ en el cual habían estudiado 18 pacientes con vitiligo, 11 de ellos con enfermedad activa menor de un año y 7 pacientes con enfermedad estable y de larga duración (3.2 años en promedio); DNA de citomegalovirus fue demostrado en 6 pacientes con enfermedad activa (6/11) (54.5%). Ninguno de los

casos de vitiligo estable ni controles fueron positivos para DNA viral. Akar y col. (2002)⁽¹⁵⁾ por otro lado, luego de evaluar 34 pacientes (12 con enfermedad progresiva y 22 con enfermedad estable) no encontraron infección por CMV en muestras de piel obtenidas por biopsia en ninguno de ellos. Los resultados de estos estudios no son categóricos pero sugieren que la infección viral podría actuar como factor desencadenante en un grupo selecto de pacientes^(13,14).

Existen pocos estudios acerca de infección viral en piel de pacientes con vitiligo y sus resultados no han sido concluyentes. Son necesarios mayores estudios para determinar el verdadero papel de ésta en el mecanismo patogénico inicial del vitiligo. Por ello se planteó el siguiente objetivo: demostrar la asociación de infección cutánea por CMV en pacientes con diagnóstico de vitiligo generalizado de inicio reciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño corresponde a un estudio de casos y controles realizado en el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de marzo a diciembre del 2003. Los pacientes fueron captados en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Dos de Mayo (Lima – Perú).

Pacientes y controles

Se seleccionaron 30 pacientes con lesiones activas de inicio reciente (3 a 12 meses) de vitiligo generalizado sin enfermedades autoinmunes concomitantes, quienes otorgaron consentimiento informado por escrito. Los controles fueron 30 voluntarios sanos pareados por edad y sexo.

Métodos

Se obtuvo muestras de piel mediante biopsia (con punch de 2 mm) a las que se les realizó Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para detectar genoma de CMV.

Reacción en cadena de la polimerasa

Las muestras para PCR se procesaron en el Laboratorio de Patología del Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen y el Instituto de Patología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos; el estudio histopatológico (hematoxilina-eosina e Inmunoperoxidasa) se realizó en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen.

Análisis estadístico

Para el análisis de los resultados se empleó el programa estadístico SPSS versión 11.0. Todos los cálculos se realizaron con un intervalo de confianza del 95 %, y los resultados fueron expresados en valores medios y desviaciones



Figura 2. Mano de paciente con diagnóstico de vitiligo generalizado

estándar respectivas. Para el análisis de variables se empleó las pruebas estadísticas U de Mann-Withney y chi cuadrado. Para evaluar el riesgo se empleó el odds ratio y se calcularon los intervalos de confianza respectivos.

RESULTADOS

De los pacientes con vitiligo, 23 (76.6 %) fueron positivos para genoma de CMV mediante PCR mientras que sólo 7 controles (23.3 %) resultaron positivos (Figura 1). Se encontró diferencia estadística significativa para infección por CMV en los pacientes con vitiligo versus los controles ($p < 0.001$).

Se calculó el odds ratio (OR) de los pacientes positivos para CMV en los grupos de pacientes con vitiligo y controles encontrándose un OR de 10,7 (95% IC 3,47 – 33,1).

La evaluación histopatológica para citomegalovirus fue negativa para pacientes con vitiligo y para los controles.

DISCUSIÓN

El CMV es un miembro de la familia herpesviridae cuya prevalencia de anticuerpos indica infección del 40 – 100 % de adultos a nivel mundial⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. A menudo la primoinfección en niños y adultos sanos se manifiesta mediante un síndrome de mononucleosis infecciosa, la infección en la mayoría de casos se mantiene subclínica, seguida por un largo período de latencia. Las manifestaciones cutáneas de la infección por CMV son poco comunes e inespecíficas⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Nuestro estudio encontró asociación entre infección cutánea por CMV y vitiligo, lo cual corrobora los resultados encontrados por Grimes y col. y Sanad y col., mostrando

que el CMV puede actuar como factor desencadenante de vitiligo en individuos probablemente con predisposición genética.

La frecuencia de infección por CMV es más alta en ambos grupos de investigación (72.7% en pacientes con vitiligo y 22.8% en los controles) que la reportada en países del primer mundo como las reportadas por Sanad y col. (54.5%), Grimes y col. (38%) en pacientes con vitiligo y 0% en controles y el reporte de Akar y col. que no encuentra infección en 34 pacientes con vitiligo.

Nosotros atribuimos esta diferencia a que la prevalencia de enfermedades infecciosas (incluyendo las virales) es mayor en países del tercer mundo, lo cual mostraría la importancia de estos resultados en este último grupo de países.

La detección de CMV en nuestro estudio fue realizada mediante PCR, la cual es una prueba de alta sensibilidad y especificidad capaz de detectar CMV aún cuando éste no sea detectado por otras técnicas⁽¹⁸⁻²²⁾.

Se han involucrado múltiples teorías en el mecanismo patogénico que involucra la muerte del melanocito en el vitiligo siendo la más aceptada la autoinmune⁽²³⁾, sin embargo, nuestros resultados mostrarían que al menos en el vitiligo de reciente inicio sería importante la infección viral por Citomegalovirus.

En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que la infección viral de la piel por CMV puede tener un rol importante en la patogénesis del vitiligo generalizado de reciente inicio. La infección cutánea por CMV puede actuar como desencadenante de vitiligo en una fracción de pacientes, probablemente en los genéticamente predispuestos⁽²⁴⁾.

Agradecimientos

Al Dr. César Gutiérrez, Magíster del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), por la revisión crítica del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:647-66.
2. Margasin SM. Vitiligo. *Piel* 2000; 15:436-41.
3. Burton JL, Champion RH, Breathnach SM, Burn DA. Vitiligo in: *Rook Textbook of Dermatology*. R.H. Champion, J.L. Burton & F.J.G. Ebling. Eds. 6th ed. London Blackwell Science Inc; 1998.p. 1802-05.
4. Nordlund JJ, Ortonne JP: Vitiligo vulgaris. In: King R, Nordlund J, Boissy R, Hearing V, eds. *The Pigmentary System: Physiology & Pathophysiology*. New York: Oxford University Press Inc; 1998: 513-40.
5. Schwart RA, Janninger Z. Vitiligo. *Cutis* 1997; 60:239-43.
6. Hann SK, Lee HJ. Segmental Vitiligo: Clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol* 1996, 35: 6712-4.
7. Van den Wijngaard R, Wuankowicz-Kalinska A, Pals S, Weening H, Das P. Autoimmune melanocyte destruction in vitiligo. *Lab Invest* 2001; 81:161-8.
8. Das SK, Majunber PP, Majundar TK, Halder B. Studies on vitiligo II. Familial aggregation and genetics. *Genet Epidemiol* 1985; 2:255-62.
9. Park S, Albert DM, Bologna JL. Ocular manifestations of pigmentary



- disorders. *Dermatol Clin* 1992; 10:602-22.
10. Fishman P, Merinski O, Bahsrav E, Shoenfeld Y. Antibodies to tyrosinase: the bridge between melanoma and vitiligo. *Cancer* 1997; 79:1461-4.
 11. Buckley WR. Vitiligo with raised inflammatory border. *Arch Dermatol Syph* 1953;67:316-20.
 12. Ghoniun M, Grines PE, Gil G, Kell P. Natural cell-mediated cytotoxicity in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:600-5.
 13. Grimes PE, Sevall JS, Vojdani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:21-6
 14. Sanad E, Mourab B, Nassar S, Talaat S, El Fanash M. Role of human cytomegalovirus in vitiligo: Effects on macrophages, interleukin 2 (IL-2) receptors, interferon gamma and Tenascin. *Pigm cell Res* 2001;14:385.
 15. Akar A, Yapar M, Aksakal A. Vitiligo: cytomegalovirus associated? *Pigm Cell Res* 2002; 15:134.
 16. Lee JY. Cytomegalovirus involving the skin in immunocompromised hosts. *Am J Clin Pathol* 1989; 92:96-100.
 17. Boers KE. Cytomegalovirus infection. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1999: 2450-57.
 18. Toyoda M, Carlos JB, Galera OA, et al. Correlation of cytomegalovirus DNA levels with response to antiviral therapy in cardiac and renal allograft recipients. *Transplantation* 1997; 63:957-63.
 19. Rabella N, Drew WL. Comparison of conventional and shell vial cultures for detecting cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol* 1990; 28:806-7.
 20. Einsele H, Ehninger G, Hebart H, et al. Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus diseases and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood* 1995; 8:2815-20.
 21. The TH, van der Ploeg M, van der Berg AP, et al. Direct detection of cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes: a review of the antigenemia assay and polymerase chain reaction. *Transplantation* 1992; 54:193.
 22. Boeckh M, Woogard PM, Stevens-Ayers T, Ray CG, Bowden RA. Factors influencing detection of quantitative cytomegalovirus antigenemia. *J Clin Microbiol* 1994;32:832.
 23. Skreekumar GP, Smith JR, Sakathikumar A, Ponce de León F. Analysis of the effect of endogenous viral genes in the Smith Line Chicken model for autoimmune vitiligo. *Am J Pathol* 2000; 156:1099-107
 24. Zhang X, Liu JB, Li M, Xiong Q, et al. Characteristics of genetic epidemiology and genetic model for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:383-90