



Mucosite erosiva del cavo orale: studio di un caso

Fusi I., Cattrini B., Derlino F., Vassallo C., Borroni G.

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

INTRODUZIONE

La gengivo-stomatite erpetica primaria solitamente colpisce i bambini e rimane asintomatica. Circa nel 5-10% dei casi di infezione primaria, la mucosa orale, il palato ed la lingua vengono colpite, presentando lesioni essudative e ulcerazioni accompagnate da febbre tra i 38.3 e 40°C e linfoadenopatia sottomandibolare [1-3]. L'*Herpes Virus Simplex* (HSV) rimane poi latente nel ganglio del nervo trigemino. Le infezioni erpetiche secondarie normalmente colpiscono solo le labbra, lasciando la mucosa orale intatta. In rari casi c'è compromissione delle gengive e/o del palato [1-4]. L'interessamento linguale si manifesta in casi eccezionali, che comprendono solo pazienti immunocompromessi [5-6]. Il motivo per cui la lingua viene raramente affetta non è ancora conosciuto, ma si ipotizza un ruolo protettivo di IgA salivari specifiche e lisozimi [7]. Nel 1954 è stata per la prima volta riconosciuta una immunodepressione nei pazienti affetti da

timoma [8]. L'associazione di timoma con immunosoppressione viene definita sindrome di Good e la sua caratteristica clinica è la suscettibilità alle infezioni batteriche, virali e fungine [9]. Le infezioni virali colpiscono il 40% dei pazienti affetti da sindrome di Good: nel 24% dei casi sono infezioni da CMV, ma sono anche stati descritti rari casi di infezione da *Herpes Simplex* [10].

CASO CLINICO

Nel Dicembre 2008 una donna di 60 anni giunge presso la Clinica Dermatologica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, per un'erosione al cavo orale sviluppatasi da circa otto mesi e progressivamente ingravescente. All'esame obiettivo la paziente presentava aree estese di disepitelizzazione del palato, delle gengive, della mucosa geniena e in particolar modo della lingua e, solo in minor misura, anche della mucosa nasale. In anamnesi si segnala una diagnosi di connettivite indifferenziata nel 1999. Nel 2007, dopo aver eseguito RX toracico e TC quali indagini per un dolore retrosternale, viene identificata una neoformazione espansiva mediastinica quindi diagnosticata, attraverso esame istologico e stadiazione clinica, come carcinoma timico. La paziente presentava anche episodi di *miastenia gravis* controllati attraverso terapia steroidea. Poiché la neoformazione risultava inoperabile, la paziente veniva sottoposta a polichemioterapia, ed in seguito a chemioterapia di seconda linea (Paclitaxel 120 mg/settimana) e ciclosporina. Nel 2008, a causa della persistenza del carcinoma timico, venivano eseguiti altri cinque cicli di chemioterapia, cui conseguiva lo sviluppo di aplasia midollare. Durante queste terapie la paziente presentava episodi febbrili ricorrenti. La paziente quindi afferiva presso la Clinica Dermatologica per la comparsa di erosioni croniche

localizzate al labbro inferiore e alla commissura labiale sinistra, alla lingua, coinvolgendone la punta e la regione ventrale, ma anche alla mucosa nasale (figura 1). Gli esami di laboratorio richiesti rilevavano solo un lieve aumento dei leucociti (10.2 migl/mmc) e una lieve diminuzione degli eritrociti (10.2 migl/mmc) e ipogammaglobulinemia. Nel sospetto di una patologia bollosa auto-immune, sviluppatasi nel contesto del carcinoma timico, si programmavano esami specifici, quali la biopsia del cavo orale con relativo esame istologico, l'immunofluorescenza diretta e prelievo ematico per immunofluorescenza indiretta semplice ed in SALT-SPLIT, dosaggio degli auto-anticorpi anti-Desmogleina 1-3 e anti-BP180-230. L'esito delle analisi immunopatologiche tuttavia escludeva una malattia bollosa autoimmune. L'esame istologico risultava caratterizzato dalla presenza di un'erosione estesa dell'epitelio mucoso accompagnata, nel corion superficiale, da denso infiltrato infiammatorio composto da neutrofili, plasmacellule e linfociti. Ai margini dell'area erosa era possibile osservare frammenti di epitelio mucoso intatto, caratterizzato da esocitosi di cellule infiammatorie e da alcune cellule epiteliali atipiche, talvolta caratterizzate da degenerazione balloniforme. In alcuni foci, queste atipie si presentavano come cellule con nuclei fantasma, cioè con perdita parziale o totale del nucleo e/o con inclusioni intranucleari. Queste caratteristiche ponevano il sospetto di una infezione erpetica cronica, poi confermata sia dalla colorazione d'immunoistochimica per *Herpes Simplex* che dal tampone. Veniva quindi posta diagnosi di infezione cronica da HVS-1 e di gengivo-stomatite erpetica cronica. Dopo terapia antivirale con Aciclovir 800 mg somministrato 5 volte al giorno per due settimane e successivamente, come profilassi, due volte al giorno per un mese, si è

osservato il miglioramento del quadro clinico con ottima regressione delle lesioni (figura 2). Il quadro clinico risultava però instabile: dopo una sospensione di due mesi della chemioterapia la paziente presentava recidiva della stomatite erpetica in corso di profilassi con aciclovir 800 mg/die, e grave ipogammaglobulinemia legata alla sindrome di Good. Si intraprendeva terapia con Valaciclovir 1gr per 3 volte al giorno per 15 giorni e quindi 500 mg 2 volte al giorno, continuativamente, con controllo della malattia della mucosa del cavo orale.

DISCUSSIONE

Sebbene le recidive labiali dell'*herpes Simplex* siano assai frequenti nella popolazione generale, tuttavia la localizzazione della mucosa della lingua appare assai rara [11]. Nell'infezione erpetica primaria, invece, è coinvolta quasi costantemente [1]. Uno dei possibili meccanismi che rendono l'interessamento del cavo orale così inusuale nelle ricorrenze si ipotizza sia legato ad un ruolo protettivo da parte delle IgA specifiche salivari e del lisozima [7]. Nei pazienti immunocompromessi tale possibilità di localizzazione aumenta, ed in particolar modo è stata descritta in pazienti con patologie onco-ematologiche ed in pazienti sottoposti a trapianto d'organo o midollare [4-6, 12]. Pur non essendovi studio pubblicato che comprenda un'ampia casistica, i pazienti riportati in letteratura sono tutti accomunati da una prognosi infausta, a sottolineare come l'estensione della recidiva ad altre sedi oltre le labbra sia sintomo di una immunocompromissione non più controllabile [13]. Nel nostro caso, la paziente ha presentato un iter diagnostico difficoltoso, a causa della diagnosi differenziale con patologie più comuni, quali la mucosite da chemioterapici,

che la paziente eseguiva ad alti dosaggi e, secondariamente, con patologie bollose autoimmuni, che possono svilupparsi in pazienti affetti da carcinoma timico, neoplasia caratterizzata dalla produzione di autoanticorpi diretti contro diversi tessuti, tra cui anche la cute. L'esame istologico, inoltre, presentava solo alcuni punti ove si poteva porre il sospetto diagnostico di patologia erpetica. In letteratura, la presenza di herpes del cavo orale cronico con potenziale disseminazione è stata descritta in associazione a carcinoma timico e sindrome di Good, condizione di ipogammaglobulinemia secondaria alla neoplasia e che comporta un alto rischio infettivo. Anche nel nostro caso è stato possibile valutare la presenza di tale sindrome, in quanto durante tre mesi di sospensione della chemioterapia con Taxolo, la paziente ha presentato recidiva della malattia erpetica alla lingua, riconducendo quindi l'ipogammaglobulinemia riscontrata all'immunosoppressione e non alla polichemioterapia. In conclusione risulta importante annoverare nelle diagnosi differenziali delle ulcerazioni del cavo orale dei pazienti immunocompromessi anche ulcerazioni croniche di origine erpetica, sebbene risulti una patologia rara soprattutto in questa localizzazione alla lingua anche in questo gruppo di pazienti. Una diagnosi precoce permetterebbe di intraprendere una terapia specifica evitando la comparsa di esiti cicatriziali importanti, come nel nostro caso, con disagio funzionale e sensoriale per la paziente. Infine è importante ricordare come la terapia antivirale vada protratta, con dosaggi di profilassi, in modo continuativo in quanto la recidiva nella nostra paziente è stata la regola ogni qualvolta si tentava di sospendere la terapia.



Figura 1. Aree ulcerate ricoperte da induito fibrinoso localizzate alla lingua ed alle labbra



Figura 2. Dopo 1 mese di terapia, si può osservare il miglioramento del quadro clinico.

RIASSUNTO

Herpes simplex (HSV) è un virus a DNA, membro della famiglia degli herpes-viridae, che frequentemente infetta l'uomo provocando manifestazioni cliniche che vanno dalle lesioni muco-cutanee non complicate all'interessamento sistemico disseminato, talvolta fatale. L'interessamento della lingua comunemente accompagna l'infezione erpetica primaria acuta. La gengivo-stomatite erpetica si manifesta comunemente nell'adolescenza, risultando spesso asintomatica. In circa il 10-15% dei casi di infezione primaria è possibile un coinvolgimento della lingua e del palato con lesioni essudative ed ulcerative. Successivamente HSV rimane latente nei gangli del trigemino, potendo dar luogo a recidive confinate alla regione labiale e, raramente, al palato, lasciando intatta la lingua. L'infezione ricorrente della lingua è eccezionale e limitata ai soggetti immunocompromessi che, talvolta, possono presentare altre manifestazioni atipiche dell'infezione erpetica: forme vegetanti, verrucose, ulcerazioni croniche e follicoliti. Presentiamo il caso di una donna di 60 anni cui nel 2007, in seguito a persistente dolore toracico, viene posta diagnosi di carcinoma timico e *miastenia gravis*, per cui effettua terapia steroidea sistemica e cicli di polichemioterapia; alcuni anni dopo tale diagnosi si osserva la comparsa di erosioni al cavo orale progressivamente ingravescenti. Nel dicembre 2008 giunge presso la Clinica Dermatologica della Fondazione IRCCS. Policlinico San Matteo di Pavia per la presenza di ampie aree disepitelizzate al palato, gengive, mucosa geniena e, in particolar modo, alla lingua. L'esame istologico e test microbiologici comprovano il sospetto clinico di patologia erpetica cronica in paziente immunocompromessa. Si discute dei possibili meccanismi patogenetici e

degli aspetti clinici e terapeutici della localizzazione linguale cronica di *Herpes Simplex* in pazienti immunocompromessi ed in particolare affetti, come nel nostro caso, da sindrome di Good.

SUMMARY

Herpes Simplex Virus (HSV) is a member of the herpesviridae family. The virus frequently infects human beings, causing a range of diseases from mild uncomplicated mucocutaneous infections to those that are life threatening. The tongue is frequently involved during symptomatic primary herpetic infection. Primary herpetic gingivostomatitis usually occurs during childhood and remains asymptomatic. In approximately 5-10% of primary infections, the oral mucosa, the palate and the tongue are involved, exhibiting exudative and ulcerative lesions. The herpes simplex virus (HSV) then remains in a latent state in the trigeminal nerve ganglia and can cause recurrences confined to the labial regions and rarely involving the palate, without affecting the tongue. Recurrent herpetic infection of the tongue is exceptional and is only encountered in immunodeficient patients, who can sometimes also have other atypical clinical manifestations, including herpes simplex vegetans, verrucous HSV lesion, chronic ulcerating HSV lesions and HSV folliculitis. We present the case-report of a 60 years old woman, affected by thymoma and myasthenia gravis, diagnosed in 2007 because of persistent chest pain. These diseases have been treated with systemic steroid therapy and polichemiotherapy cycles. Some years after the diagnosis, she has developed ulcerating lesions involving the oral cavity more and more worsening. In December 2008 she comes to the Clinica Dermatologica of Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo of Pavia because of the presence

of large areas without epithelium involving the palate, gingivas, and especially the tongue. Histological examination and microbiological tests demonstrate the presence of chronic herpetic infection in immunocompromised patient. Pathogenetic mechanism, clinical presentations and therapeutical aspects of the tongue involvement in the herpes simplex chronic infection in immunocompromised patients, especially in Good's syndrome, still have to be explained.

BIBLIOGRAFIA

1. Mindell A. Herpes Simplex Virus. *Springer-Verlag*, Berlin, 1989
2. Ustaçelebi Ş. Diagnosis of Herpes Simplex virus infections. *Journal of Clinical Virology* 2001;21: 255-259
3. Whitley RJ, Roizman B. Herpes Simplex virus Infection. *The Lancet* 2001;357:1513-1518
4. Scully C. Orofacial herpes simplex virus infections: current concepts in the epidemiology, pathogenesis and treatment, and disorders in which the virus may be implicated. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68:701-710
5. Barret AP. Chronic indolent orofacial herpes simplex virus infection in chronic leukemia: a report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66:387-390
6. Kobayashi Y, Kusukawa J, Terasaki S et al. Two cases of recurrent herpetic infection of the tongue. *Kurume Med J* 1996;43:237-241
7. Heineman HS, Greenberg MS. Cell protective effect of human saliva specific for herpes simplex virus. *Arch Oral Biol* 1980;25:257-261
8. Good RA. Agammaglobulinaemia – a provocative experiment of nature. *Bulletin of the University of Minnesota* 1954;26:1-19
9. Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *Journal of Clinical Pathology* 2003;56:12-16
10. Beck S, Slater D, Harrington CI. Fatal Chronic cutaneous herpes simplex associated with thymoma and hypogammaglobulinaemia. *Br J Dermatol* 1981;105:471-474

11. Nikkels AF, Piérard GE. Chronic herpes simplex virus type 1 glossitis in an immunocompromised man. *Br J Dermatol* 1999;140:343-346
12. Cohen SG, Greenberg MS. Chronic oral herpes simplex virus infection in immunocompromised patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;59:465-471
13. Nikkels AF, Delvenne P, Sadzot-Delvaux C. Distribution of Varicella Zoster Virus and Herpes Simplex Virus in disseminated fatal infections. *J Clin Pathol* 1996;49:243-248