

HERPES SIMPLEX CRONICO EN PACIENTES CON SIDA

Dr. Alfredo Lander M. ¹
Dr. Cornelio Arévalo M. ²
Dr. Jorge García-Tamayo ³
Dr. Edgar Jaimes ⁴

Resumen

Lesiones de Herpes simplex fueron observadas en 9 de 84 pacientes (10,7%) con SIDA atendidos en el Centro Venereológico del Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas. 5 pacientes con formas clínicas recurrentes y 4 con herpes simplex crónico perianal. La citología y la histología revelaron los cambios celulares e histopatológicos característicos de la infección herpética. En 3 pacientes con herpes simplex crónico, los cultivos confirmaron infección por virus Herpes simplex tipo 2, y la microscopía electrónica reveló núcleo-cápsides típicas de virus herpético dentro del núcleo de células epiteliales y partículas de virus papiloma dentro del citoplasma. El estudio demuestra la relativa frecuencia de lesiones herpéticas en pacientes con SIDA y la utilidad de la prueba de Tzanck para detectar los cambios celulares típicos asociados con la infección.

SUMMARY

Cutaneous herpes simplex lesions were observed in 9 of 84 (10.7%) AIDS patients: 5 with recurrent episodes and 4 with chronic perianal ulcerative lesions. Typical cytological and histological changes were found in all the patients. In three patients with chronic lesions, the culture revealed Herpes simplex virus type 2, and the ultramicroscopy demonstrated viral particles of both Herpes and Papilloma virus in the epithelial cells. This study reiterates the relative frequency of herpes infections in AIDS patients and the usefulness of the Tzanck test in the diagnosis of cutaneous Herpes simplex.

INTRODUCCION

Con la aplicación de técnicas serológicas, biológicas, bioquímicas y enzimáticas (1) se han podido establecer dos tipos de virus del Herpes simplex y varias cepas dentro de cada tipo.

El Herpes genital es causado principalmente por el virus Herpes simplex tipo 2, aunque en los últimos años se registró una frecuencia mayor de las infecciones causadas por el tipo 1, lo que se ha asociado a la popularidad de la práctica del sexo oral en la población joven.

Varios estudios demuestran el incremento de la incidencia en la población joven de ambos sexos, del Herpes genital durante la década del 70 y primeros años de los 80, tanto en Inglaterra como en USA (3, 4), y acaso

constituía la enfermedad de transmisión sexual que generaba más angustia y conflictos psicológicos en la población general, especialmente por no tener un tratamiento 100% curativo y por la asociación con el carcinoma de cuello uterino que se había encontrado en varios estudios (5).

El advenimiento del SIDA a finales de los años 70, en una población con alta incidencia de infección herpética, fue razón para que desde el primer momento se pensara en la correlación que pudiera existir entre la infección herpética y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, llegándose incluso al comienzo a incriminar al virus del Herpes simplex como posible causa del SIDA (6), lo que fue definitivamente descartado con el reconocimiento del agente causal específico del SIDA. Los aspectos inmuno-

patógenos de la infección por el VIH han sido estudiados en el Centro Nacional de Referencia de Inmunología Clínica, y se ha establecido que los linfocitos del huésped infectado son víctimas de especial tropismo del VIH por dichas células y, particularmente, por subpoblaciones de linfocitos T que expresan el antígeno CD4 (7). La inmunopatología inducida por el VIH suele comprometer no sólo a linfocitos CD4, sino también a linfocitos grandes y granulares (LGG), que expresan el fenotipo CD3-, CD16' en su superficie y ejercen la citotoxicidad natural como función primordial (8). El consiguiente deterioro de la respuesta inmune celular, va a determinar alteración de la evolución natural de la infección herpética y cambios característicos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

1. Médico dermatólogo egresado del Postgrado de Dermatología, Cátedra de Dermatología y Sifilografía, Escuela de Medicina "Luis Razetti" UCV.
2. Profesor de la Cátedra de Dermatología y Sifilografía, Escuela "Luis Razetti", UCV.
3. Profesor del Instituto de Anatomía Patológica, Escuela "Luis Razetti", UCV.
4. Departamento de Virología, Instituto Nacional de Higiene.

La respuesta inmunológica frente a la infección herpética es compleja y en ella intervienen elementos humorales y celulares y, probablemente, mecanismos de defensa no inmunológicos (5).

Los anticuerpos neutralizantes parece que no juegan papel importante en la prevención de las recurrencias. La integridad de la respuesta inmune celular es esencial para la resolución de las lesiones, como lo demuestra el desarrollo de Herpes simplex crónico en pacientes con trastornos de la inmunidad celular, bien sea como consecuencia de enfermedad o de inmunosupresión iatrogénica (5, 9).

Los efectos del deterioro de la inmunidad celular en la expresión clínica de la infección herpética, llevó al Comité de Expertos sobre el SIDA, a incluir las formas diseminadas de infección herpética y al Herpes simplex crónico como indicadores diagnósticos de SIDA en pacientes seropositivos para infección por VIH (10).

El valor del Herpes simplex crónico como cuadro clínico indicador del SIDA, la morfología característica de las lesiones cutáneo-mucosas de esta entidad y la posibilidad de confirmar la naturaleza causal de la lesión, mediante una técnica sencilla, rápida y de alta especificidad, nos motivaron para realizar la presente investigación, que tiene por objeto buscar la incidencia de Herpes simplex crónico en pacientes con SIDA, controlados en el Centro Venereológico del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas, en el lapso comprendido entre abril de 1984 hasta julio de 1989.

MATERIALES Y METODOS

1. Pacientes: A los 84 pacientes con infección por el virus de Inmunodeficiencia Humana que fueron atendidos en el Centro Venereológico del Servicio de Dermatología del H.U.C. en el período de estudio, se les practicó un examen dermatológico completo en busca de lesiones sospechosas de Herpes simplex.

2. Aislamiento y tipificación del virus: A 3 pacientes con lesiones sospechosas de Herpes simplex crónico

perianal se les tomó una muestra para intento de aislamiento viral, que se obtuvo mediante raspado con hisopo estéril del fondo de una vesícula o área denudada y se colocó en 2 ó 3 cc de medio de transporte viral (MEM = Minimal Essential Medium), y se enviaron refrigeradas, inmediatamente, al Laboratorio de Virología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Estas muestras fueron centrifugadas y se trató el fluido con antibióticos. De esta muestra se inoculó 0,1 ml en células HEP. 2 (Carcinoma nasofaríngeo) formando monocapas en tubos para cultivo. Se reservó un tubo no inoculado como control. Las células se observaron diariamente bajo microscopio durante 7 días, en búsqueda del efecto citopático (ECP) característico de los virus Herpes. De los tubos con efecto citopático se removieron las células de la superficie y posteriormente se colocaron en 4 pozos de un portaobjeto, fijándose luego con acetona fría durante 45 minutos.

A los correspondientes pozos se añadieron 30 μ l de anticuerpos monoclonales de ratón, conjugados con isotiocianato de fluoresceína, específicos para HSV-1 y HSV-2 (Syva Company 900 Arrastradero Road, P.O. Box 1058, Palo Alto CA 94303, USA); siguiendo indicaciones del fabricante se incubó a 37° C durante 15 min., se lavó el portaobjetos, se secó y se observó al microscopio con 400x.

3. Estudio citológico de las lesiones: La prueba de Tzanck se practicó a los 9 pacientes con lesiones sugestivas de HSV, de la siguiente manera: Con la parte redondeada de la hojilla de bisturí se obtuvo el material, raspando suavemente la base de las vesículas del borde de las úlceras, preparando luego una extensión con este material, dejándolo secar sobre el portaobjetos y posteriormente coloreándolo con la técnica de Giemsa. Se observó la preparación con microscopio de luz.

4. Estudio histológico: A 3 pacientes con lesiones sospechosas de Herpes simplex crónico, se les tomó muestras para estudio histológico de una úlcera de bordes vesiculosos de región perianal, las cuales fueron fi-

jadas en formo) al 10%, se deshidrataron en alcoholes a concentraciones crecientes y se incluyeron en parafina, luego cortadas y teñidas con Hematoxilina-eosina (HE), luego examinadas con microscopio de luz.

5. Estudio ultraestructural: A los mismos 3 pacientes con lesiones sospechosas de Herpes simplex crónico se les tomó muestra (úlceras de bordes vesiculosos de región perianal) para estudio ultraestructural; el material para microscopía electrónica de transmisión se fijó en glutaraldehído al 2%, se post fijó en tetraóxido de osmio al 2%, se deshidrató en alcohol y óxido de propileno a concentraciones crecientes y luego se incluyó en una mezcla de Epon y Araldita. Se practicaron cortes de una micra con cuchillas de vidrio y de diamante, que luego fueron teñidos con azul de toluidina y examinados con el microscopio de luz para seleccionar las áreas a examinar en el microscopio de transmisión. Secciones ultrafinas practicadas en ultramicrotomo equipadas con cuchilla de diamante fueron contrastadas con acetato de uranilo y citrato de plomo, sobre rejillas de cobre sin película de soporte. Los cortes se examinaron en un microscopio electrónico de transmisión Hitachi H-500.

RESULTADOS

De los 84 pacientes con SIDA examinados, en el período de estudio, en 9 de ellos (10,7%) se consiguieron lesiones genitales y/o perianales de infección herpética y, de éstos, 5 (5,9%) fueron catalogados como herpes recurrente, en virtud de las características morfológicas de las lesiones (grupo de pequeñas vesículas sobre base eritematosa, indemes o rotas), su evolución por brotes y su resolución espontánea en pocos días; los 4 pacientes restantes (4,8%) fueron catalogados como Herpes simplex crónico perianal, sobre la base de la morfología de las lesiones, evolución progresiva y duración de más de un mes.

Los pacientes con lesiones de Herpes simplex crónico rppstraron las siguientes características:

Primer paciente:

Edad: 32 años
 Sexo: Masculino.
 Nació en: Calabozo, Estado Guárico.
 Procedencia: Maracay, Estado Aragua.
 Ocupación: Abogado.
 Edo. civil: Soltero.
 Historia sexual: Homosexual.
 Consultó el: 17-4-89.

Lesiones dermatológicas: Úlceras de fondo limpio y liso, bordes friables, vesiculosos, perianales. (Foto Nº 1).

Además del Herpes simplex crónico, el paciente presentaba lesiones pápulo-nodulares y pequeñas placas eritematosas distribuidas en cara y tronco, algunas con pústulas o necrosis central; congestión nasal y secreción mucosanguinolenta a través de los orificios nasales; adenomegalias múltiples generalizadas. La biopsia y el cultivo de una de las lesiones descritas anteriormente, así como la Rx de tórax y el estudio de la secreción alveolar obtenida por broncoscopia confirman el diagnóstico de Histoplasmosis. También presentaba lesiones de Candidiasis oral recurrente. Anticuerpos positivos para el VIH (Elisa y Western Blot).

El segundo paciente mostró las siguientes características:

Edad: 30 años.
 Sexo: Masculino.
 Nació en: La Guaira.
 Procedencia: Catia La Mar.
 Ocupación: Estudiante de Administración.
 Edo. civil: Soltero.
 Historia sexual: Homosexual.
 Consultó el: 12-12-88.

Lesiones dermatológicas: Úlcera de fondo liso, de bordes vesiculosos, friables, situada en reborde posterior del ano; úlcera de iguales características en pared posterior del conducto del ano (Foto NO 1-B).

Además del Herpes simplex crónico, presentaba lesiones de Candidiasis oral y lesiones cutáneas diseminadas típicas de Sarcoma de Kaposi. Anticuerpos positivos para el VIH (Elisa).

El tercer paciente presentó las siguientes características:

Edad: 29 años.
 Sexo: Femenino.
 Nació en: Caracas.
 Procedencia: Caracas.
 Ocupación: Profesora de Baile.
 Estado civil: Viuda.
 Historia sexual: Bisexual.
 Consultó el: 3-5-89.

Lesiones dermatológicas: 2 úlceras de 1 cm de diámetro, de fondo rojo, liso, de bordes elevados, sobre base eri-



Foto Nº 1-B. Úlcera de fondo liso, rojo, de bordes vesiculosos, friables, situada en reborde posterior del ano. Otras úlceras más pequeñas de iguales características, perianales.

tematosa; otra úlcera de 2 ó 3 cm de diámetro, de iguales características, todas situadas en región perianal (Foto NO 1-C). Anticuerpos contra el VIH positivos (Elisa).



Foto Nº 1. Úlceras de bordes friables vesiculosos, fondo rojo, granulomatoso, perianales.

Mediante el estudio citológico (Test de Tzanck) de las lesiones de los tres pacientes estudiados, con microscopio de luz, a un aumento de 10x, se observaron células gigantes multinucleadas, las cuales son mucho más grandes que las células epidérmicas, contienen varios núcleos grandes dentro de un solo compartimiento citoplasmático (Foto Nº 2), formadas principalmente por fusión celular, un proceso asociado a la aparición de glucoproteínas especificadas por el virus en las membranas citoplasmáticas de las células infectadas.

Mediante el examen de los portaobjetos preparados para aislamiento y tipificación del virus, pudimos observar a través de un microscopio de fluorescencia, una tinción verde manzana en los pozos que contenían células infectadas con el HSV tipo 2, de los tres pacientes estudiados.

Foto N° 1-C. Dos úlceras de un centímetro de diámetro, de fondo rojo, liso, de bordes elevados, vesiculosos, sobre base eritematosa. Otra úlcera de mayor tamaño de igual característica, situadas en región perianal. (Foto inferior a mayor acercamiento).



El estudio histológico, en general, mostró los siguientes hallazgos: pérdida focal de la epidermis o vesículas intraepidérmicas, con células queratinizadas en la superficie y grandes células, algunas multinucleadas, infectadas con el virus de Herpes simplex (Foto NO 4), o bien, células epiteliales que mostraban inclusiones intranucleares eosinofílicas, algunas de ellas formando células gigantes de apariencia sincitial (Foto N° 5).

En la dermis se observó un infiltrado inflamatorio con neutrófilos pericapilares; en otros extravasación de eritrocitos, trombos fibrinoides que

producen necrosis; esporas y pseudo-miscelios que sugieren infección por Candida y algunas células epiteliales presentaban binucleación, anchos halos perinucleares con núcleos ligeramente agrandados, irregulares, hiper cromáticos, con anisonucleosis (alteraciones coilocíticas) (Foto N° 3).

El estudio ultraestructural mostró células epiteliales con cromatina marginada, material granular y filamentosos en su interior (inclusión de Cowdry A), y nucleocápsides aislados en el núcleo. En el citoplasma los tonofilamentos forman gruesos manojos y en la periferia se observaron

numerosas partículas del VHS (Fotos Nos. 6 y 7).

En el estudio en detalle del núcleo, se observó marginación de la cromatina y nucleocápsides del VHS y partículas de VHS en el citoplasma, separadas del núcleo por manojos de tonofilamentos (Fotos Nos. 8, 9 y 10), y asociado al anterior partículas de VPH en el núcleo (Foto N° 8).

DISCUSION

El análisis de las publicaciones nacionales, revisiones generales y series de pacientes atendidos en instituciones médico-asistenciales públicas o privadas (6, 11-13), han puesto de relieve muchas similitudes y pocos matices diferenciales que ofrece la casuística venezolana al lado de la epidemia norteamericana, especialmente en lo referente a la morbilidad infecciosa.

Guzmán y colaboradores, en 1988 (13), presentan y discuten 58 pacientes con SIDA (56 hombres y 2 mujeres) que habían sido diagnosticados y controlados entre el Hospital Vargas de Caracas y el Centro Médico de Caracas, en el lapso mayo 1983-septiembre 1987. La serie incluyó yó el primer caso reconocido en el país: un hombre homosexual de 56 años de edad, con antecedentes de frecuentes viajes al exterior, afectado de Sarcoma de Kaposi diseminado. El 79,3% de los pacientes eran homo o bisexuales. Las infecciones oportunistas observadas con mayor frecuencia fueron Candidiasis oral o esofágica (27,5%), neumonía por *Pneumocystis carinii* (25,8%). La infección por Herpes simplex fue vista en el 10,3% de los pacientes.

En el Hospital Universitario de Caracas, durante el período comprendido entre el mes de abril de 1984 y diciembre de 1988, se atendieron 125 pacientes con SIDA (121 hombres y 4 mujeres). El 82,4% de los pacientes del sexo masculino eran homo o bisexuales y las infecciones oportunistas comprobadas con mayor frecuencia fueron esofagitis por *Candida* (32%), infección diseminada por *Citomegalovirus* (26,4%), histoplasmosis sistémica (25,6%), micobacteriosis (12%), el Sarcoma de Kaposi fue vis-

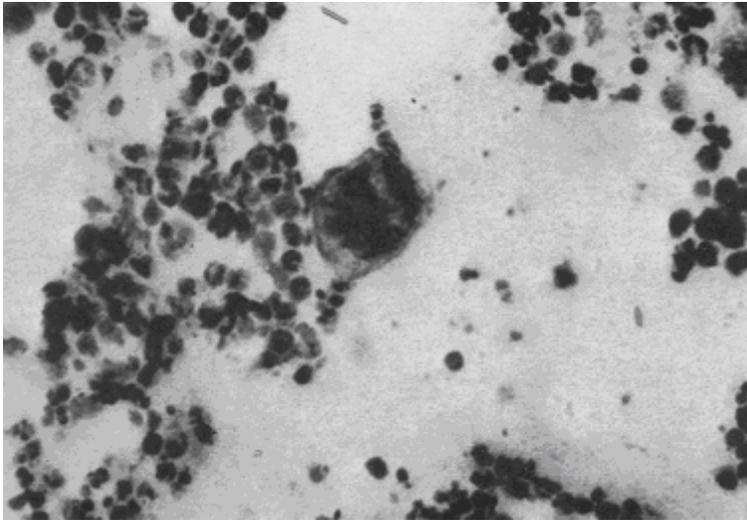


Foto Nº 2. Test de Tzanck: Se observan células gigantes multinucleadas.

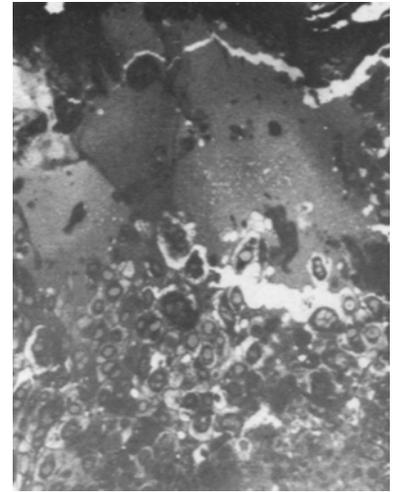


Foto Nº 4. Vesícula con células queratinizadas en la superficie y grandes células, algunas multinucleadas, infectadas con virus Herpes simplex (VHS). Azul de Toluidina y microscopia óptica x200.

to en el 19,2% de la casuística y el Herpes simplex en el 7,2% (11).

En pacientes adultos inmunocompetentes, los cuadros clínicos de la infección por el virus del Herpes simplex, tienen un curso autolimitado con resolución espontánea, en pocos días o semanas; habitualmente estas lesiones están localizadas y limitadas en extensión y profundidad a la superficie cutánea o mucosa de una sub-área ana

tómica determinada (5). Estas lesiones se agrupan en dos formas clínicas: las primarias, cuando el paciente sufre una primera exposición al HSV-1 o al HSV-2, y las secundarias o recurrentes, que ocurren en 2/3 de los casos durante el año siguiente al primer episodio (5). En general, las lesiones recurrentes inducidas por el HSV son menos severas y restringidas a áreas más pequeñas cercanas al sitio de la lesión primaria.

En los pacientes con inmunodeficiencia, el espectro clínico-patológico de la infección por Herpes simplex virus es mucho más variado y severo (14, 15), pudiendo presentar: infección cutánea diseminada, con o sin lesiones viscerales, neumonía, proctitis, esofagitis, hepatitis, lesiones mucocutáneas localizadas crónicas, de 4 ó más semanas de duración (9). Las lesiones clínicamente detectables en

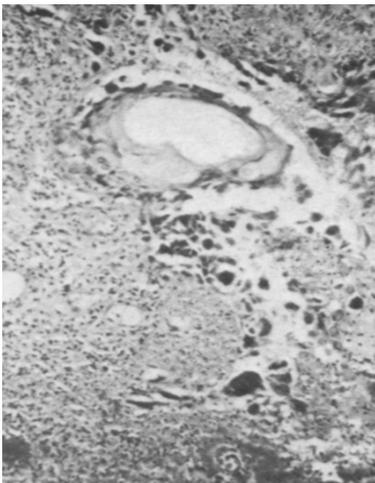


Foto Nº 3. Corte histopatológico donde se observa vesícula intraepidérmica; en dermis se observa infiltrado inflamatorio con neutrófilos pericapilares y extrabasación de eritrocitos.

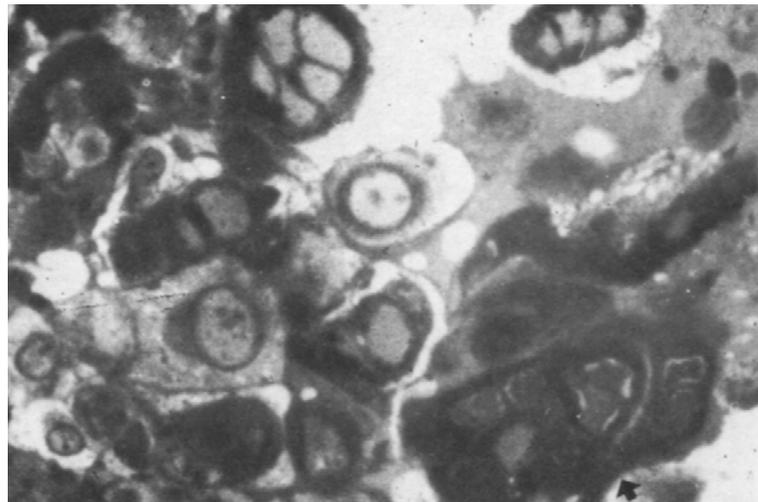


Foto Nº 5. Detalle de la vesícula, sincitios celulares y células con inclusiones intranucleares (flecha). Azul de Toluidina y microscopia óptica x400.

los pacientes con inmunodeficiencia, son orales y/o perianal-genital, con características morfológicas similares. El Herpes simplex crónico perianal clínicamente se manifiesta por múltiples úlceras dolorosas localizadas alrededor del ano, bordes del orificio y paredes del conducto, pliegue interglúteo y superficies adyacentes, periné. Con frecuencia coexisten lesiones en genitales internos y áreas cutáneas vecinas, bastante características, especialmente por el borde de éstas que está bien definido, algo elevado, macerado, friable o finamente vesicular (9).

En los pacientes estudiados observamos tres variedades clínicas de las infecciones de piel o mucosas por el HSV: una úlcera única; varias úlceras superficiales, aisladas o agrupadas, policíclicas, de bordes festoneados y finalmente úlceras algo excavadas, de fondo irregular, con áreas granulomatosas.

Pudimos observar tanto con el estudio histológico como con la microscopia electrónica, que en las lesiones ulceradas crónicas perianales de los pacientes estudiados, no sólo existen elementos de infección por el virus del Herpes simplex, sino que concomitantemente existen otros hallazgos como son esporas y pseudomicelios que sugieren infección por *Candida* y partículas del virus papiloma humano en el núcleo de una célula epitelial, que pueden atribuirse a los defectos de la inmunidad celular, así como también de la inmunidad humoral.

La prueba de Tzanck reveló los cambios citológicos característicos de infección herpética en todos los pacientes con lesiones clínicas sospechosas como fueron la presencia de células gigantes multinucleadas, las cuales se forman principalmente por fusión de varias células. Este proceso está asociado a la aparición de glucoproteínas especificadas por el virus en las membranas citoplasmáticas de las células infectadas. Ello fue confirmado posteriormente por técnicas más sofisticadas, como son la Histopatología, Microscopia Electrónica y aislamiento y tipificación viral. Esta prueba debe realizarse en toda lesión clínicamente sugestiva de infección herpética: su alta sensibilidad para poner de mani-

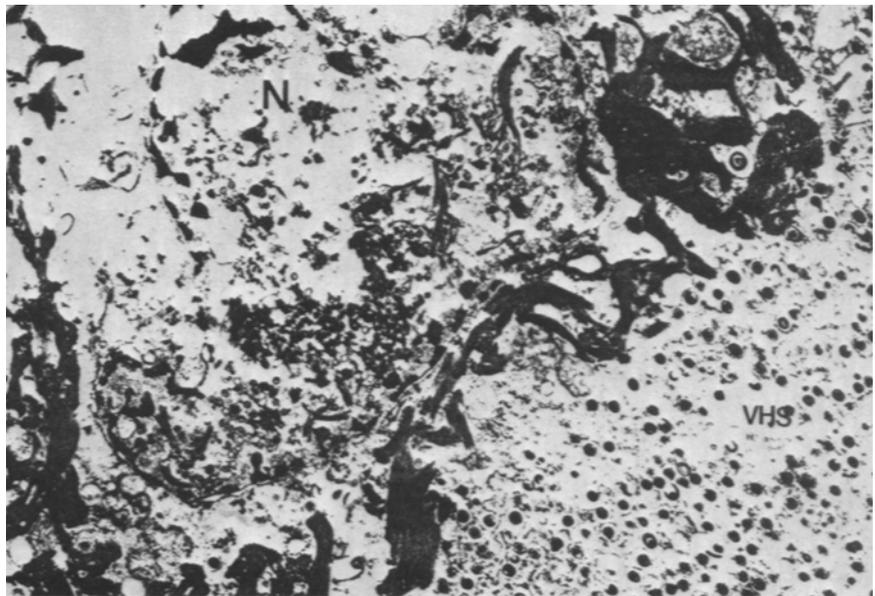


Foto Nº 6. Microfotografía electrónica que muestra el núcleo (N) de una célula epitelial con la cromatina marginada y con material granulado y filamentos en su interior. (Inclusión de Cowdry A). Se ven nucleocápsides aisladas en el núcleo. En el citoplasma los tonofilamentos forman gruesos manojos y en la periferia se ven numerosas partículas del VHS. x11.000

fiesto cambios citológicos específicos (vesículas 67% positividad, pustulas 56% positividad y úlceras/costra

16% positividad) (16). Su sencillez y fácil procesamiento la convierten en una prueba esencial en el diagnóstico.

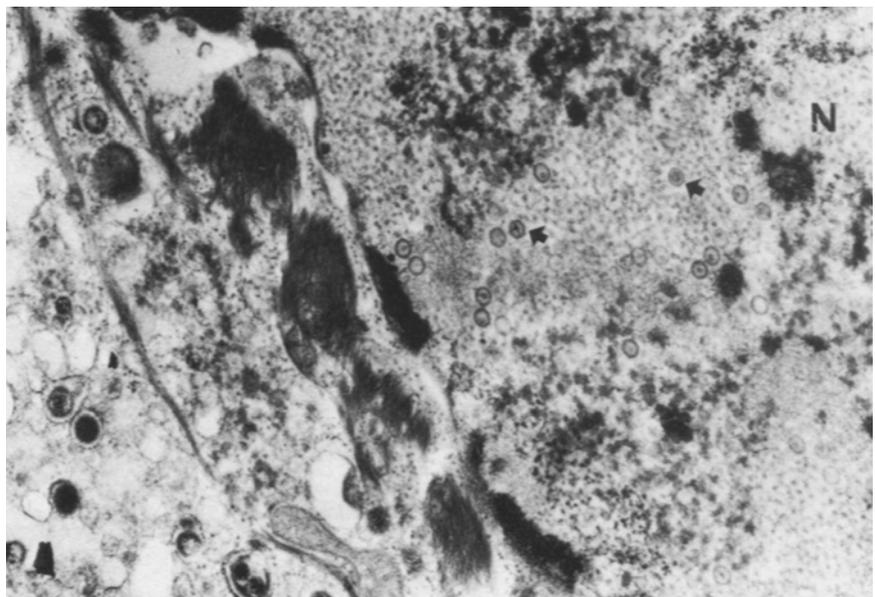


Foto No 7. Microfotografía electrónica que muestra detalle del núcleo (N) con marginación de la cromatina y nucleocápside del VHS (fechas). En el citoplasma separado del núcleo por manojos de tonofilamentos se ven partículas del VHS. x25.000.

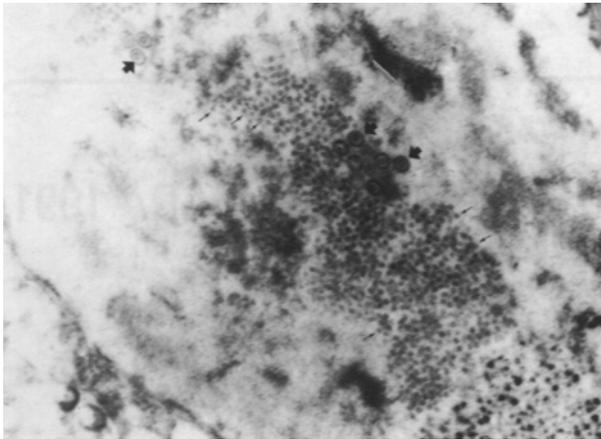


Foto No 8. Núcleo de una célula epitelial que muestra nucleocápsides del VHS (flechas grandes) y partículas de virus papiloma humano (VPH), (flechas pequeñas). En el ángulo inferior de la fotografía se ven gránulos de cromatina. x24.000.

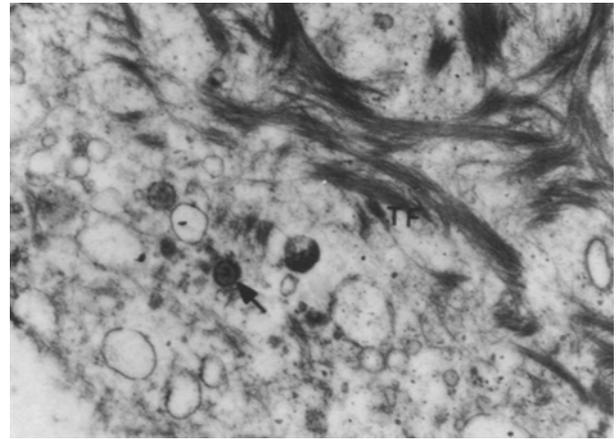


Foto No 10. Citoplasma de una célula epitelial con manojos de tonofilamentos (TF) y una partícula de VHS (flecha) x21.400.

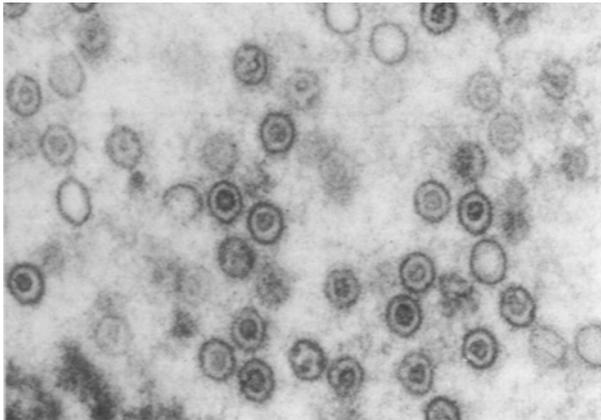


Foto NO 9. Detalle de los nucleocápsides del VHS en el núcleo de una célula epitelial. x85.000.

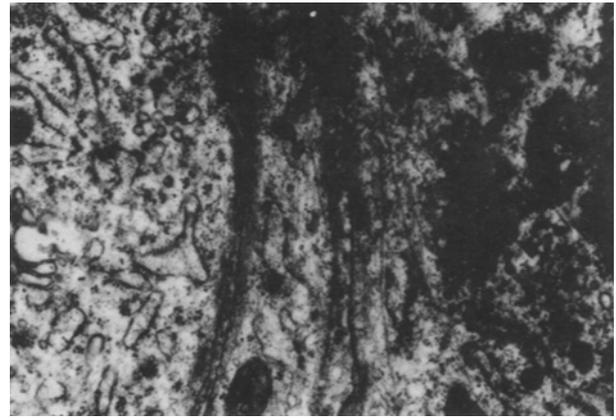


Foto No 11. Detalle de células endoteliales en el tejido conjuntivo, que muestra una cisterna conteniendo estructuras túbulo-reticulares (TRS), los cuales se relacionan con interferón alfa. Se ven filamentos intermedios, microtúbulos y cisternas de retículo endoplasmático rugoso. x24.000.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Nahmias, A., Dowdle, W. Antigenic and biologic differences in herpes virus hominis. Prog. Med. Virol. 10: 110-159, 1968.
- Kalinyak, J.E., Fleagle, G., Docherty, J. Incidence and distribution of herpes simplex virus types 1 and 2 from genital lesions in college woman. J. Med. Virol. 1: 175181,1977.
- Editorial: Genital Herpes. Br. Med J 2: 1335-1336,1980.
- Suimaya, C.V., Marx, J., Ullisk. Genital infections with herpes simplex virus in a university student population. Sex. trans. Dis.7: 16-20, 1980.
- Raab, B., Loincz, A.L. Genital herpes simplex concepts and treatment. J. Am. Aced. Dermatol. 5: 249-263,1981.
- Arévalo, C. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA): Aspectos epidemiológicos. Dermatología Venezolana, XXII: 1-9, 1984.
- Echeverría, G., Deibis, L., García, C.A. y colab. Aspectos inmunopatológicos de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en Venezuela. SIDA perfil de una epidemia. Publicación Científica Nº 514. Organización Panamericana de la Salud: 99-110,1989.
- Vuillier, F., Bianco, N.E., Montagnier, L., et al. Selective Depletion of low density CD8+, CD161 lymphocytes during HIV infection. AIDS Research and Human Retroviruses. 4: 121-129, 1988.
- Kalb, R.E., and Grossman, M.E. Chronic perianal Herpes simplex in immunocompromised hosts. Am. J. Med. 80: 486-490, 1986.
- Centers for Disease Control: Revision of the case Definition of acquired immunodeficiency syndrome for National Reporting United States. MMWR 34: 373-375, 1985.
- Grupo de Trabajo del HUC coordinado por la Dra. María V. Núñez: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en el Hospital Universitario de Caracas. Bol. Hosp. Univ. Caracas, 19(27): 20-24,1989.
- Arévalo, C. El SIDA, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana y Enfermedades de Transmisión Sexual. Dermat. Venez. 26: (1-2) 7-9, 1988.
- Guzmán, M., Murillo, J., Istúriz, R., y colab. Estudios de 58 pacientes con SIDA, atendidos en dos hospitales de la ciudad de Caracas. Gac. Med. Caracas, XCVI (1-3) 73, 79, 1988.
- Siegel, F.P., López, C., Hammer, G.S. et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals manifested by chronic perianal ulcerative Herpes simplex lesions. N. Engl. J. Med. 305: 1439-1444,1981.
- Straus, S.E., Smith, H.A., Brickman, C. Acyclovir for chronic mucocutaneous Herpes simplex infection in immunosuppressed patients. Ann. Intern. Med. 96: 270277,1982.
- Solomon, A.R., Rasmussen, J.B. et al. The Tzanck swar in the diagnosis of cutaneous Herpes simplex. JAMA 251: 633635,1984.