

HERPES ZOSTER E ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA OCULTA NEOPLASIA E VIH

Ana Isabel Teixeira¹, João Borges-Costa²

¹Interna do Internato Complementar de Dermatovenereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia/Consultant, Dermatology and Venereology; Professor Associado de Dermatologia/Professor, Dermatology, Unidade de Investigação em Dermatologia, FML; Professor Associado de Microbiologia/Professor, Microbiology, Instituto de Higiene e Medicina Tropical
Serviço de Dermatovenereologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

RESUMO – Introdução: O Herpes Zoster (HZ) é uma doença provocada pelo Vírus Varicela Zoster, com uma incidência estimada na população geral de 3,64 casos por 1000 pessoas-ano. A sua incidência aumenta em idades avançadas e em estados de imunossupressão como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) e neoplasias, principalmente de origem hematológica. **Material e Métodos:** Os autores reviram a literatura disponível com o intuito de perceber qual o grau de evidência da associação do diagnóstico de HZ e doença neoplásica oculta ou infecção VIH e, quais as implicações na abordagem complementar diagnóstica do doente com HZ. **Resultados:** Na maioria dos trabalhos analisados a evidência aponta claramente no sentido da existência de associação entre HZ e neoplasia oculta, no entanto, as limitações inerentes aos desenhos de estudo impedem a extrapolação de *guidelines* para a prática clínica. Em países desenvolvidos os dados sugerem que o HZ tem um valor preditivo para infecção VIH apenas para indivíduos pertencentes a grupos de risco. Em países com escassez de meios para rastreio de VIH, o quadro de HZ pode servir de sentinela para a realização do exame, principalmente em áreas endémicas. **Conclusões:** São escassas as recomendações práticas relativas à investigação complementar do doente com HZ, sendo necessária a realização de mais estudos que averiguem se a realização de exames complementares, por vezes, complexos ou invasivos, tem uma boa relação custo-efetividade.

PALAVRAS-CHAVE – Herpes zoster; Infecções por VIH; Neoplasias.

HERPES ZOSTER AND ASSOCIATION WITH OCCULT DISEASE – NEOPLASM AND HIV

ABSTRACT – Introduction: Herpes zoster (HZ) is caused by the varicella zoster virus, with an estimated incidence in the general population of 3.64 cases per 1000 person-years. Its incidence increases in older age and immunosuppression states such as infection with the human immunodeficiency virus (HIV) and malignancy. **Material and methods:** The authors reviewed the literature in order to study the correlation between the diagnosis of HZ and occult malignancy or HIV infection. **Results:** In most of the studies, the evidence clearly points to the existence of an association between HZ and occult malignancy, however, the flaws of the study designs preclude the extrapolation of *guidelines* for clinical practice. In developed countries, data suggests that HZ has a predictive value for HIV infection only in individuals belonging to high risk groups. In countries with limited resources for HIV screening, HZ may serve as a sentinel disease to help in the decision of taking the exam, especially in endemic areas. **Conclusion:** There are few practical recommendations for what complementary investigation should be offered to patients with HZ. It is necessary to conduct more studies to ascertain if the implementation of sometimes complex or invasive complementary examinations is cost-effective.

Artigo Original

KEY-WORDS – Herpes zoster; HIV Infections; Neoplasms.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Maio/May 2014; Aceite/Accepted – Junho/June 2014

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr.ª Ana Isabel Teixeira

Serviço de Dermatovenereologia,

Hospital de Santa Maria

Avenida Professor Egas Moniz

1649-035 Lisboa, Lisboa, Portugal

Email: anaisa_tx@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O Herpes Zoster (HZ) é uma doença causada pelo Vírus Varicela Zoster (VVZ) presente de forma latente nos gânglios nervosos de doentes com história progressiva de varicela, como consequência do declínio da imunidade celular específica que ocorre fisiologicamente com o envelhecimento, ou em contexto de estados de imunossupressão iatrogénica e adquirida¹.

A incidência desta patologia na população geral é de cerca de 3,64 casos por 1000 pessoas ano (PA)², aumentando proporcionalmente com a idade, sendo a incidência de 9,5-10,9 casos por 1000 PA em grupos com idade superior a 70 anos³. Qualquer forma de imunossupressão aumenta o risco de HZ, estando a incidência elevada nos doentes com diagnóstico de neoplasia, principalmente de origem hematológica⁴ e, em doentes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) onde a incidência em algumas séries atinge os 51,51 casos por 1000 PA⁵.

É sugerido por alguns autores que o HZ possa ser um marcador de neoplasia oculta ou infecção VIH², sendo controversas as conclusões sobre a necessidade de investigação complementar destes pacientes.

Os autores propõem-se a fazer uma revisão da literatura de forma a perceber qual o grau de evidência

destas associações e quais as implicações na abordagem complementar diagnóstica do doente com HZ.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efectuada uma revisão bibliográfica baseada em pesquisa na base de dados *Medline* entre os anos de 1982 e 2013, com a introdução dos descritores ["herpes zoster" e "HIV"] e ["herpes zoster" e "neoplasm"], tendo sido selecionados para a redacção final, os artigos que estudavam o grau de evidência destas duas associações.

RESULTADOS

1. Herpes zoster e neoplasia

Na revisão da literatura efectuada foram encontrados, no período entre 1982 e 2013, um total de 8 estudos de coorte retrospectivos de base populacional que investigaram o risco de neoplasia concomitante e subsequente ao diagnóstico de HZ. A Fig. 1 esquematiza o desenho de estudo comum a todos os trabalhos e a Tabela 1 resume as características e resultados encontrados em cada um deles.

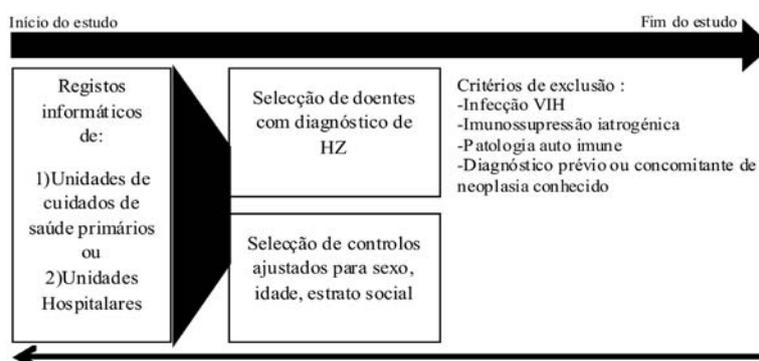


Fig 1 - Desenho de estudo de coorte retrospectivo comum a todos os trabalhos analisados - Análise retrospectiva da incidência de neoplasia.

Tabela 1 - Hazard Ratio encontrados em estudos que investigaram a associação de HZ e neoplasia subsequente.

Autor	Revista, Data de Publicação	População	nHZ (nControlo)	T máx. de seguimento (anos)	Hazard Ratio (IC 95%)
Cotton et al ¹⁷	Br J Cancer, 2013	Não referido	13 428 (60 601)	Não referido	2,42 (2,21-2,66)
Chiu, et al ¹⁰	J Epidemiol, 2013	Habitantes de <u>Taiwan</u> , idade superior a 50 anos com diagnóstico de HZ entre: 1997-2006	38 743 (116 229)	5	1ºano: 1,58 (1,38-1,80) 2ºano: 1.30 (1,15-1,46) 3º-5ºano: não há associação
Buntix et al ¹²	Epidemiol Infect, 2012	Habitantes da <u>Bélgica</u> , idade superior a 65 anos com diagnóstico de HZ entre: 1994-2008	4821 (23 421)	15	1,37 (1,14-1,66)
Ho et al ⁸	Ophthalmology, 2011	Habitantes de <u>Taiwan</u> , idade superior a 50 anos hospitalizados com diagnóstico de HZO entre: 1997-2006	658 (5264)	1	9,25 (5,5-15,5)
Sorensen et al ^{11*}	Br J Cancer, 2004	Habitantes da <u>Dinamarca</u> , hospitalizados com diagnóstico de HZ entre: 1977-1996	10 588*	25	RR: 1,2 (1,1-1,2)
Buntix et al ¹³	Br J Gen Pract, 2005	Habitantes da <u>Bélgica</u> com diagnóstico de HZ entre: 1994-2000	1211 (78 817)	6	No grupo <65 anos: Ausência de associação no grupo >65anos: 1,85 (1,18-2,9)
Fueyo and Lookingbill ^{6*}	J Am Acad Dermatol, 1984	Pacientes de 3 clínicas <u>Americanas</u> com diagnóstico de HZ entre: 1977-1980	50 (50)	5,6	HR/RR não calculados. Sem incidência aumentada de neoplasia em grupo HZ
Ragozzino et al ^{7*}	N Engl J Med, 1982	População de <u>Rochester (Minnesota)</u> com diagnóstico de HZ entre: 1945-1959	590*	15	RR: 1,1 (0,9-1,3)

*Ausência de grupo de controlo, RR razão entre número de casos de neoplasia observados e número de caos de neoplasia esperados, HZO Herpes Zoster Oftálmico

A comparação do risco de neoplasia entre doentes com e sem diagnóstico prévio de HZ foi feita através do cálculo do *Hazards Ratio* (HR) ou do Risco Relativo (RR). Em seis dos oito artigos analisados concluiu-se existir

uma associação positiva (evidenciada por HR superior a 1), entre o diagnóstico de HZ e neoplasia, sendo que os dois únicos artigos que negam esta tendência^{6,7} selecionaram coortes com reduzido número de pacientes

Artigo Original

(n=50 e n=590) e reportam-se a 1980, altura em que se pode questionar a sensibilidade dos meios complementares diagnósticos disponíveis na detecção precoce de neoplasia. A relação mantém-se ao longo do tempo com tendência decrescente, sendo significativa até 6 anos de seguimento⁸.

Um risco aumentado de neoplasia anos após o quadro de HZ pode sugerir um efeito carcinogénico directo da infecção ou um defeito subjacente na imunidade celular que condiciona um aumento do risco de ambas as condições⁹.

Contudo, um aumento do risco de neoplasia no primeiro ano após HZ pode reflectir a presença de diagnóstico oncológico já à data da reactivação do vírus. Apenas quatro estudos testaram esta hipótese, com resultados discordantes (dois suportam^{10,11} e dois contradizem^{12,13} a associação). *Chiu et al*¹⁰, que conduziu o estudo com maior poder amostral (n=38 743) encontrou aumento significativo da incidência de neoplasia no primeiro ano de seguimento em comparação com os anos seguintes.

*Sorensen et al*¹¹ estratifica a análise para os diferentes níveis de gravidade do quadro clínico de HZ, encontrando HR superiores no grupo de doentes com HZ disseminado (HR=1,5) em comparação com pacientes com doença localizada (HR=1,3).

Quanto à estratificação por órgão envolvido pela neoplasia, os resultados são pouco consistentes. Por exemplo, *Chiu et al*¹⁰ reporta aumento de risco de cancro do pulmão em homens e mulheres e, cancro da próstata em homens, enquanto *Buntix et al*, tendo por base a população belga, objectiva uma associação *borderline* entre HZ e cancro colorrectal em mulheres no ano de 2005¹³ mas, no seu mais recente estudo em 2013¹² encontra um aumento de risco de neoplasias hematológicas em homens com diagnóstico de HZ (HR=2,92, IC 1,2-7,08).

Está associado a este tipo de estudos um viés de selecção, na medida em que o diagnóstico de herpes zoster propicia uma consulta médica onde é mais provável o reconhecimento de sinais e sintomas de doença neoplásica, inflacionando assim o HR nos primeiros meses de seguimento. Além disso, devido ao desenho retrospectivo dos estudos, é limitada a informação recolhida e não são analisadas possíveis variáveis confundidoras que potencialmente contribuem para o desenvolvimento de cancro, como o tabaco, história familiar ou hábitos dietéticos.

Há várias hipóteses que podem explicar a eventual associação de Herpes Zoster com desenvolvimento de doença neoplásica: ambas as patologias incluem na

sua patofisiologia uma diminuição da imunidade celular e, sabe-se que os quadros neoplásicos são responsáveis por estados de imunodeficiência adquirida¹⁴, nomeadamente os de origem hematológica. É possível que a reactivação do VVZ desencadeie fenómenos imunológicos de estimulação antigénica que levem ao desenvolvimento de neoplasia¹⁵, havendo relatos de neoplasias cutâneas que surgem em áreas atingidas por HZ¹⁶.

DISCUSSÃO

Apesar de na maioria dos estudos supracitados a evidência apontar claramente no sentido da existência de associação entre HZ e neoplasia, as limitações inerentes aos desenhos de estudo impedem a extrapolação de *guidelines* para a prática clínica. O diagnóstico precoce de neoplasia implicaria a realização de exames complementares complexos ou invasivos e não foi estudado se a sua detecção precoce está associada a diferenças significativas da sobrevida dos doentes.

Herpes Zoster e infecção VIH

A infecção pelo vírus VIH e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) estão frequentemente associadas a um vasto espectro de manifestações dermatológicas¹⁹. Estas manifestações podem, muitas vezes, ser o primeiro sinal de uma infecção VIH assintomática. Desde 1981 que o Herpes Zoster é equacionado como pertencendo a este conjunto de entidades cutâneas sentinelas²⁰.

São escassos os estudos de coorte que analisem as diferenças da incidência de infecção VIH na população com HZ em relação a grupos de controlo, sendo o objectivo da maioria dos trabalhos encontrados revelar a percentagem de seropositividade (prevalência) VIH entre pacientes com diagnóstico de HZ. Grande parte foi realizada em países em desenvolvimento, onde a incidência de infecção VIH é bastante superior à observada na Europa. A Tabela 2 resume os artigos analisados e os resultados encontrados em cada um deles.

Em todos os trabalhos se observa prevalência aumentada de VIH em doentes com HZ, variando de 9,5 a 92%, sendo a associação máxima em áreas do globo onde a infecção VIH é endémica como os países pertencentes ao continente Africano²¹⁻²³ (Fig. 2). Dois dos estudos foram realizados nos Estados Unidos da América e mostraram uma prevalência de seropositividade de 72%^{24,25}, utilizando uma população amostral constituída maioritariamente por "men who have sex with

Tabela 2 - Prevalência de infecção VIH em doentes com diagnóstico de HZ nos diferentes estudos analisados. MSM: men who have sex with men.

Autor	Revista, Data de Publicação	População	nHZ	Prevalência VIH
Naveen et al ²⁶	Dermatology online journal, 2011	População assistida na clínica Dermatológica de Hubli, Índia durante 2005	90	37,77%
Sharvadze et al ²⁷	Georgian Med News, 2006	População assistida em Tiblissi, Georgia com comportamentos sexuais de risco: presos, utilizadores de drogas endovenosas, prostitutas e MSM durante 2003-2005	164	18,9%
Onunu ³⁰	West Afr J Med, 2004	População assistida no Hospital Universitário de Benin, Nigéria durante 2004	52	69%
Kar et al ²⁸	Indian J Dermatol, 2003	População do sexo masculino assistida em Bangalore, Índia entre 1998-1999	115	9,5%
Naburi and Leppard ²¹	Int J STD AIDS, 2000	População assistida em Moshi, Tanzânia	200	95,7%
Vasconcellos et al ²⁹	Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 1990	População assistida em São Paulo em 1988	66	10,66%
Van de Perre et al ²²	Scand J Infect Dis, 1988	População assistida em Kigali, Rwanda durante 1986	131	92%
Colebunders ²³	J Infect Dis, 1988	População assistida em Kinshasa, Zaire durante 1986	146	91%
Melbye et al ²⁴	Lancet, 1987	MSM's assistidos em Manhattan entre 1980-1986	112	72,8%
Friedman-Kien et al ²⁵	Journal of the American Academy of Dermatology, 1986	Pacientes assistidos em Nova Iorque, em 1984	48	72,9%



Fig 2 - Doente do sexo feminino de 27 anos de idade, natural da Guiné Bissau, sem antecedentes pessoais conhecidos, recorreu ao Serviço de Urgência por quadro de Herpes Zoster em dermatomo torácico. Fez parte da investigação complementar serologia para infecção VIH, que foi positiva.

men" (MSM), grupo de risco para infecção VIH.

A caracterização dos comportamentos sexuais e história de utilização de drogas foi efectuada em 6 dos artigos. Os grupos considerados de risco como utilizadores de drogas endovenosas, MSM, portadores de história de múltiplos parceiros ou relações sexuais desprotegidas correspondem a mais de 50% dos diagnósticos de infecção VIH nestas séries de doentes.

O atingimento de mais de um dermatomo, bem como de dermatomos cefálicos foi associado positivamente com infecção VIH²⁶⁻²⁸.

Naveen et al investigaram a percentagem de episódios de HZ recorrentes e concluíram tratar-se, na sua totalidade, de pacientes infectados pelo VIH, enquanto noutros estudos essa percentagem atinge valores de 67%²⁸ e 85%²⁹.

Em países desenvolvidos os dados sugerem que o HZ tem um valor preditivo para infecção VIH apenas para indivíduos pertencentes a grupos de risco como MSM, prostitutas, utilizadores de drogas endovenosas e praticantes de relações sexuais desprotegidas.

Em países com escassez de meios para rastreio de

Artigo Original

HIV o quadro de HZ pode servir de sentinela para a realização do exame, principalmente em áreas endémicas, como a África Subsariana.

CONCLUSÃO

São escassas as recomendações práticas relativas à investigação complementar do doente com HZ. O aparecimento em idades jovens é considerado sinal de alerta, sendo sugerido pela Sociedade Alemã de Dermatologia¹ o rastreio de infecção VIH em todos os doentes com diagnóstico de HZ em idade inferior a 50 anos. O rastreio do VIH em doentes provenientes de áreas endémicas como a África Subsariana deve também ser feito.

Como nota final é de referir que para além de neoplasia e infecção VIH há outras entidades que poderão estar associadas a esta patologia para as quais o valor preditivo do HZ ainda não foi estudado, como por exemplo, lúpus eritematoso sistémico e artrite reumatóide³¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Gross G, Doerr HW. Herpes zoster guidelines of the German Dermatological Society. *J Clin Virol*. 2003;27(3):308-9.
2. Weinberg JM. Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(6 Suppl):S130-5.
3. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med*. 2005;20(8):748-53.
4. Smith J, Fenske NA. Herpes zoster and internal malignancy. *South Med J* 1995;88:1089-92.
5. Veenstra J, Krol A, van Praag RM. Herpes zoster, immunological deterioration and disease progression in HIV-1 infection. *AIDS* 1995;9:1153-8.
6. Fueyo MA, Lookingbill DP, Hershey PA. Herpes Zoster and occult malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11:480:2.
7. Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Risk of cancer after herpes zoster: A population-based study. *N Engl J Med*. 1982;307:393-7.
8. Ho JD, Xirasagar S, Lin HC. Increased risk of a cancer diagnosis after herpes zoster ophthalmicus: a nationwide population-based study. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1076-81.
9. Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Risk of cancer after herpes zoster: A population-based study. *N Engl J Med*. 1982;307:393-7.
10. Chiu HF, Chen BK, Yang CY. Herpes zoster and subsequent risk of cancer: a population-based study. *J Epidemiol*. 2013;23(3):205-10.
11. Sørensen HT, Olsen JH, Jepsen P, Johnsen SP, Schønheyder HC, Møller M, et al. The risk and prognosis of cancer after hospitalisation for herpes zoster: a population-based follow-up study. *Br J Cancer*. 2004;91(7):1275-9.
12. Buntinx F, Bartholomeeusen S, Belmans A, Mathei C, Opdenakker G, Sweldens K, et al. Association between recent herpes zoster but not herpes simplex infection and subsequent risk of malignancy in women: a retrospective cohort study. *Epidemiol Infect*. 2014;142(5):1008-17.
13. Buntinx F, Wachana R, Bartholomeeusen S, Sweldens K, Geys H. Is herpes zoster a marker for occult or subsequent malignancy? *Br J Gen Pract*. 2005;55(511):102-7.
14. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004;21:137-48.
15. Rogers RS III, Tindall JP. Geriatric herpes zoster. *J Am Geriatr Soc* 1971;19:495-504.
16. Wyburn-Mason R. Malignant change arising in tissues affected by herpes. *Br Med J*. 1955;2(4948):1106-9.
17. Cotton SJ, Belcher J, Rose P, K Jagadeesan S, Neal RD. The risk of a subsequent cancer diagnosis after herpes zoster infection: primary care database study. *Br J Cancer*. 2013;108(3):721-6.
18. Ho JD, Xirasagar S, Lin HC. Increased risk of a cancer diagnosis after herpes zoster ophthalmicus: a nationwide population-based study. *Ophthalmology*. 2011 ;118(6):1076-81.
19. Rigopoulos D, Pappas V, Katsambas A. Cutaneous markers of HIV infection. *Clin Dermatol*. 2004;22(6):487-98.
20. Kar HK, Gautam RK, Jain RK, Puri P, Doda V. Disseminated cutaneous herpes zoster: A clinical predictor of human immunodeficiency virus infection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1995;61(1):40-1.
21. Naburi AE1, Leppard B. Herpes zoster and HIV infection in Tanzania. *Int J STD AIDS*. 2000;11(4):254-6.
22. Van de Perre P, Bakkers E, Batungwanayo J, Kestelyn P, Lepage P, Nzaramba D, Bogaerts J, Serufilira A, Rouvroy D, Uwimana A, et al. Herpes zoster in African patients: an early manifestation of HIV infection. *Scand J Infect Dis*. 1988;20(3):277-82.

23. Colebunders R, Mann JM, Francis H, Bila K, Izaley L, Ilwaya M, et al. Herpes zoster in African patients: a clinical predictor of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1988;157(2):314-8.
24. Melbye M, Grossman RJ, Goedert JJ, Eyster ME, Biggar RJ. Risk of AIDS after herpes zoster. *Lancet.* 1987;1(8535):728-31.
25. Friedman-Kien AE, Lafleur FL, Gendler E, Hennessey NP, Montagna R, Halbert S, et al. Herpes zoster: a possible early clinical sign for development of acquired immunodeficiency syndrome in high-risk individuals. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14(6):1023-8.
26. Naveen KN, Tophakane RS, Hanumanthayya K, Pv B, Pai VV. A study of HIV seropositivity with various clinical manifestation of herpes zoster among patients from Karnataka, India. *Dermatol Online J.* 2011;17(12):3.
27. Sharvadze L1, Tsertsvadze T, Gochitashvili N, Stvilia K, Dolmazashvili E. Hiv prevalence among high risk behavior group persons with herpes zoster infection. *Georgian Med News.* 2006;(132):60-4.
28. Kar PK, Ramasastry CV. HIV prevalence in patients with herpes zoster. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2003;69(2):116-9.
29. 29 Vasconcellos MR, Castro LG, dos Santos MF. HIV seropositivity in patients with herpes zoster. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1990;32(5):364-9.
30. 30) Onunu AN, Uhumwangho A. Clinical spectrum of herpes zoster in HIV-infected versus non-HIV infected patients in Benin City, Nigeria. *West Afr J Med.* 2004;23(4):300-4.
31. 31) Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis.* 2004;4:26-33.