

# HERPES ZOSTER Y CANCER

## RELACIONES ENTRE ESTAS DOS ENFERMEDADES

M. GAITAN

Se estudian 152 casos de herpes zoster que ocurrieron entre un total de 16.850 historias clínicas de un consultorio de oncología, radioterapia y medicina nuclear, de las cuales 5.290 son de cáncer y 11.560 son de pacientes sin cáncer que acuden para examen de detección o por lesiones benignas. La frecuencia del herpes zoster (HZ) fue de 1,46% asociado con cáncer y de 0,65% en las personas sin cáncer. Estos porcentajes son más altos que los calculados para la población general por autores extranjeros: 0,22%. La frecuencia más alta fue de 8,2% en la enfermedad de Hodgkin, luego 3,7% en los linfomas no Hodgkin, 3,1% en las leucemias y 3,5% en el cáncer del seno; en el resto de los cánceres la frecuencia global fue de 1,2%. Fuera de la diferente frecuencia, no se encontraron características especiales del HZ en uno u otro tipo de cáncer. Tampoco se encontró relación entre el estado clínico del cáncer y la mayor o menor frecuencia del HZ. En algunos casos, particularmente en los linfomas y las leucemias, parece que la aparición del HZ coincidiera con la

**agravación del cáncer y por lo tanto con un mal pronóstico; pero en otros casos no fue así y pareció tratarse de un simple accidente concomitante.**

Acerca de las relaciones existentes entre herpes zoster (HZ) y linfomas malignos en particular y otras variedades de cáncer en general, se encuentran innumerables observaciones en libros y revistas médicas; hasta el punto de que es imposible hacer una relación detallada de toda la bibliografía. Pero, en cambio, son muy pocos los estudios que tratan el problema con algún detenimiento y prácticamente no hay uno solo que lo analice en detalle.

Por otra parte, las cifras de coexistencia de las dos enfermedades, cáncer y herpes zoster, varían mucho de uno a otro autor. Por ejemplo, mientras Wright (1) encuentra que el 2% de los casos de leucemia presentan herpes zoster en algún momento de su evolución, Scott (2) encuentra esta asociación en el 5%, Bousser (3) en el 15,7% en las linfoides y Beek (citado 4) en el 26% de las agudas. En forma análoga, Keidan (5) encuentra HZ en el 3% de los

Dr. Mario Gaitán Yanguas: Centro de Radioterapia. Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Gaitán.

enfermos de Hodgkin, Craver (6) en el 6% y Wright (1) en el 9%.

Quizá estas diferencias se deban a la poca confiabilidad de los datos, ya que el HZ no es una enfermedad que requiera hospitalización sino en muy pocos casos; los enfermos son atendidos ambulatoriamente por consulta externa, lo que hace que no se registren en las "admisiones hospitalarias". Además, muchos de los casos de cáncer presentan el HZ después de haber egresado del hospital y son atendidos por otros médicos u otros hospitales, sin que la enfermedad sea consignada en la historia clínica original.

Está ya definitivamente establecido que el *Herpesvirus varicellae*, causante de la varicela y del HZ, tiene caracteres microscópicos y biológicos muy similares, si no iguales, a los de los virus causantes de algunas de las variedades de cáncer experimental y en particular a los de las leucemias y linfomas. A ello se atribuye la mayor frecuencia de asociación con estas variedades de cáncer. Se ha pensado que la disminución de las defensas inmunológicas, demostrada en los linfomas y en las leucemias, sea una causa de la reactivación del virus del HZ que se encuentra latente en el organismo humano, quizá favorecida por el bloqueo inmunológico que determinan las drogas citostáticas y la radioterapia extensa (7-10).

Al estudiar este problema tropezamos con la dificultad para conseguir datos sobre la frecuencia del HZ en la población general: no encontramos ningún dato bibliográfico al respecto. En cuanto a nuestro medio, no hay datos en las entidades que podrían estar más capacitadas para darlos, como el Instituto de Seguros Sociales, el Hospital de San Juan de Dios de Bogotá y otros hospitales generales, pues en los índices de diagnósticos (cuando existen) no figura la entidad "herpes zoster".

De modo que nos hemos visto obligados a tomar como base la población que

asiste a un consultorio privado de oncología y de radioterapia, quimioterapia y medicina nuclear, dividiéndola entre "enfermos con cáncer" y "personas sin cáncer". Reconocemos que las cifras pueden estar falseadas "por defecto", a causa de los niveles socio-económicos relativamente altos que se atienden en consulta privada y "por exceso", por tratarse de un consultorio a donde se supone que debe asistir una mayor cantidad de enfermos con HZ a causa del buen resultado que en su tratamiento se obtiene con las radiaciones.

**Frecuencia general.** Las cifras que obtuvimos de la revisión de 16.850 historias clínicas del Centro de Radioterapia de Bogotá, aparecen en la Tabla 1. Debe aclararse que en este centro se atienden no sólo pacientes con cáncer, sino también con las más variadas afecciones benignas y además muchas personas sanas que acuden a exámenes de prevención o de diagnóstico precoz del cáncer.

Puede apreciarse que la aparición del HZ en algún momento de la evolución de los pacientes con cáncer es algo más de dos veces más frecuente que en las personas sin cáncer. Esta proporción sería posiblemente mayor si se tomara como punto de comparación la población general y no la que

Tabla 1. Frecuencia de herpes zoster en 16.850 historias clínicas.

	Total de casos	Con herpes zoster	
		Nº de casos	%
Pacientes sin cáncer	11.560	75	0,65
Pacientes con cáncer	5.290	77	1,46
Totales	16.850	152	0,90

Tabla 2. Frecuencia de herpes zoster en un hospital general (12).

	Total de casos	Con herpes zoster	
		Nº de casos	%
Sin neoplasia maligna	51.292	113	0,22
Enfermos de cáncer	3.897	34	0,85
Enfermedad de Hodgkin			9,0
Linfoblastomas			3,34
Leucemias			2,0
Otros cánceres no linfomas			0,46

asiste a este centro especializado. A manera de comparación citamos las cifras de Wright (1) sobre la incidencia de HZ en un hospital general de veteranos de Los Angeles, analizando un total de 55.279 admisiones (Tabla 2).

Es importante observar que Wright encuentra una incidencia de HZ en la población general de 0,22%, cifra tres veces inferior a la que encontramos nosotros en nuestros pacientes sin cáncer; lo que confirma lo que anotábamos atrás de que nuestro grupo está "viciado" por la mayor afluencia de enfermos con HZ que son específicamente remitidos para radioterapia. Lo que quiere decir que la incidencia del herpes zoster en nuestros enfermos con cáncer sería en realidad siete veces más alta que en la población general, si aceptamos como patrón las cifras de Wright.

**Tabla 3.** Frecuencia de herpes zoster según el tipo histológico del cáncer.

	Nº total de casos	Con herpes zoster	
		Nº de casos	%
Enfermedad de Hodgkin	146	12	8,21
Linfoma no Hodgkin	217	8	3,68
Total linfomas sólidos	363	20	5,51
Cáncer de seno	721	25	3,47
Leucemias	162	5	3,09
Cáncer de pulmón	145	3	2,06
Cáncer de cuello uterino	681	7	1,03
Cáncer de piel (sin melanoma)	1.119	6	0,54
Sarcoma retroperitoneal	4	2	
Cáncer de estómago	163	1	
Cáncer de SNC	89	1	
Cáncer de testículo	71	1	
Cáncer de riñón adulto	53	1	
Cáncer de colon	42	1	
Mieloma múltiple	24	1	
Cáncer E-C de labio	22	1	
Cáncer de orofaringe	13	1	
Cáncer de piso de boca	7	1	

**Frecuencia según el tipo de cáncer.** Para determinar si hay algunas variedades de cáncer que presenten mayor afinidad por el HZ hicimos el análisis separado de cada uno de los tipos de cáncer (Tabla 3).

Se ve que el tipo con el cual se asocia con mayor frecuencia el HZ es la enfermedad de Hodgkin, en 8,2% de los casos y en seguida los linfomas no Hodgkin con 3,7%; en las leucemias la frecuencia es de 3,1%, siendo imposible discriminar según los distintos tipos de ellas porque las cifras de cada una son muy bajas. En el cáncer del seno se nota también una frecuencia alta, de 3,5%, así como en el del cuello uterino, 2,1%, bastante mayor que las de las personas sin cáncer. En cambio, la incidencia en 1.119 casos de cáncer de piel es igual a la de las personas sin cáncer.

En el resto de las localizaciones las cifras son muy limitadas, y no permiten un análisis estadístico. Pero si sumamos todos estos casos se tiene una incidencia de 1,5%, que es superior a la de las personas sin afección maligna.

La explicación de por qué hay tipos de cáncer en los cuales el HZ se presenta con alta frecuencia y otros en los cuales es raro, escapa a nuestro alcance, como no sea la de los distintos grados de alteración del equilibrio inmunológico.

**Localización.** El sitio de aparición del HZ de acuerdo con el segmento espinal afectado, aparece en la Tabla 4. El examen de esta tabla muestra que, dado el limitado número de casos, las diferencias de lo-

**Tabla 4.** Localización de 152 casos de herpes zoster según el segmento espinal afectado.

	Tórax y lumbar	Miembro inferior	Cervical y miembro superior	Cráneo	Generalizado	Total
Sin cáncer	46	9	10	10	0	75
Con cáncer	53	10	7	5	2	77
Hodgkin	9	1	1	1	0	12
Linfoma no Hodgkin	4	2	1	0	1	8
Leucemia	2	1	1	1	0	5
Cáncer de seno	18	2	2	2	1	25
Otros cánceres	18	5	2	2	0	27
Totales	99	19	17	15	2	152

calización que se observan entre uno y otro grupo carecen de significado estadístico y no se puede decir que tal o cual localización del herpes sea más o menos frecuente en tal o cual tipo de cáncer.

Pero sí es interesante anotar que una paciente presentó herpes oftálmico 10 meses antes de aparecerle un cáncer del seno y repitió la misma localización 84 meses después de tratada, estando ahora libre de cáncer, 94 meses después. Otro paciente, sin cáncer, presentó HZ en localización torácica bilateral simultánea y una paciente con cáncer de cérvix, después de tratada, en tórax y 4 meses más tarde en región lumbar; se encuentra asintomática en la actualidad.

**Distribución por sexo y edad.** El estudio comparativo de los casos según el sexo y la edad en los dos grupos (Tabla 5) tampoco muestra diferencias estadísticamente válidas. Sin embargo, es muy llamativa la poca frecuencia del HZ en los menores de 20 años, que en Colombia representan más del 50% de la población total; y aún en menores de 40 años la incidencia es relativamente baja.

**Relación pronóstica.** Limitándonos exclusivamente a las localizaciones de cáncer en las cuales la frecuencia del HZ se muestra más alta que en las personas sin cáncer, buscamos la relación que pudiera existir entre la época de aparición del HZ y la evolución del cáncer y su pronóstico. Los datos fueron los siguientes:

*Enfermedad de Hodgkin.* (Tabla 6).  
Hubo tres casos (HC: 15.854, 5.339 y

Tabla 5. Distribución de 152 casos de herpes zoster según edad, sexo y presencia o ausencia de cáncer.

Grupos de edad	Sin cáncer			Con cáncer		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
0 a 19	2	1	3	3	4	7
20 a 39	6	4	10	3	9	12
40 a 59	10	19	29	13	23	36
60 y más	14	19	33	7	15	22
Total	32	43	75	26	51	77

14.871) en los cuales el HZ apareció simultáneamente con la agravación de la enfermedad y en un caso 3 meses antes de la muerte; los otros dos se perdieron de vista con enfermedad avanzada evolutiva, 1 y 2 meses después de haber aparecido el herpes, o sea que éste coincidió con el mal pronóstico. Aunque en algunos otros casos el HZ apareció con la recaída de la enfermedad cancerosa, el pronóstico no fue desfavorable. Inclusive, en el caso 7.452, que era de estado IV cuando se presentó el HZ, la supervivencia posterior fue de 31 meses.

No nos fue posible establecer una relación entre la variedad histológica del Hodgkin y la frecuencia del HZ porque el número de pacientes es muy reducido para ello. Sin embargo, hay un dato que es muy interesante y es el hecho de que 7 de los 12 enfermos estaban sometidos a quimioterapia antitumoral cuando apareció el herpes; 2 de ellos, que eran estados I y II al principio de su tratamiento, sufrieron una recaída de su enfermedad en los 2 meses anteriores a la aparición del herpes y precisamente por esa recaída fueron sometidos a quimioterapia. Esto parece indicar que una disminución de las defensas orgánicas trae como consecuencia la recaída tumoral y la aparición del HZ.

Tabla 6. Enfermedad de Hodgkin herpes zoster.

Historia clínica	Estado clínico	Intervalo entre el diagnóstico de cáncer y la aparición del herpes zoster (meses)	Evolución posterior después del herpes zoster (meses)
7.452	IV	3	PVC 31
7.344	II	5	B 101
11.035	II	6	M 6
6.520	III	8	B 81
12.460	II	11	B 8
14.199	III	11	B 29
3.270	I	12	M 11
11.488	III	12	B 18
8.550	III	31	M 33
15.854	IV	47	PVC 2
5.339	II	48	M 3
14.781	I	49	PVC 1

PVC: perdido de vista con cáncer. B: libre de cáncer. M: muerto por cáncer

*Linfomas no Hodgkin.* (Tabla 7). Casi todos los casos eran avanzados y 4 de ellos murieron poco tiempo después de la concomitancia con el HZ. También hubo un caso de estado III, tipo linfocítico difuso (HC: 20.130), sometido a irradiación corporal total, que presentó HZ a los 7 meses del tratamiento y permanecía libre de enfermedad 11 meses después. Un caso de tipo histiocítico en estado I (HC: 20.045) presentó el HZ a los 12 meses del tratamiento inicial, sólo 10 meses más tarde se presentó recaída del linfoma y el paciente estaba vivo, bajo quimioterapia, 14 meses después del herpes. El caso 3.381 estaba en estado IV y recibió citostáticos durante 2 años; presentó HZ generalizado fatal a los 49 meses de haber comenzado el tratamiento, sin recaída tumoral.

Tabla 7. *Linfomas no Hodgkin y herpes zoster.*

Historia clínica	Estado clínico	Intervalo entre el diagnóstico de cáncer y la aparición del herpes zoster (meses)	Evolución posterior después del herpes zoster (meses)
8.003	IV	0	M 5
10.111	II	3	M 2
7.322	III	3	M 5
20.130*	III	7	B 11
4.279	II	8	B 64
20.045	I	12	VC 14
9.892	IV	33	VC 15
3.381	IV	49	M 1

M: muerto por cáncer. B: libre de cáncer. VC: vivo con cáncer. \*: irradiación corporal total.

Tabla 8. *Leucemias y herpes zoster.*

Historia clínica	Estado clínico	Intervalo entre el diagnóstico de cáncer y la aparición del herpes zoster (meses)	Evolución posterior después del herpes zoster (meses)
9.954	Aguda	4	M 9
8.551	G.C.	17	M 34
13.838	L.C.	30	Co 20
3.277	L.C.	72	M 6
5.729	G.C.	106	M 18

M: muerto por leucemia. Co: enfermedad controlada en tratamiento. G.C.: granulocítica crónica. L.C.: linfocítica crónica.

En términos generales, también parece observarse en algunos casos de linfomas no Hodgkin la misma relación anotada para algunos de Hodgkin entre agravación de la enfermedad y aparición del HZ.

*Leucemias.* El análisis de la Tabla 8 muestra que en 2 casos (HC: 9.954, 3.277) quizá pudiera establecerse alguna relación entre el HZ y la agravación y muerte de los pacientes. Pero en los otros 3 casos es evidente que esta relación no existió. El intervalo entre el HZ y la muerte fue hasta de 34 meses.

*Cáncer del seno.* (Tabla 9). Aunque en algunos casos hay relación directa entre la aparición de metástasis y HZ y luego la muerte, en la mayoría de ellos esta relación no es demostrable. Por otra parte, si se descartan los 3 casos que tuvieron el HZ

Tabla 9. *Cáncer del seno y herpes zoster.*

Historia clínica	Estado clínico	Intervalo entre el diagnóstico de cáncer y la aparición del herpes zoster (meses)	Evolución posterior después del herpes zoster (meses)
13.144	II	-84	M 72
14.887	I	-24	B 10
6.527	III	-22	B 18
4.130	I	-10 + 84	B 94
15.989	III	1	VC 60
14.198	II	2	B 2
4.554	III	3	B 68
8.143	III	4	M 13
4.893	II	4	MB 1
7.853	I	4	B 108
9.086	II	6	B 19
4.593	II	8	B 92
20.107	III	9	B 24
10.850	II	9	B 49
11.923	II	11	B 36
14.607	II	13	B 6
7.260	II	16	B 13
14.758	III	17	B 12
14.471	II	20	B 6
7.126	II	22	B 128
16.077	II	27	MB 3
20.152	II	35	M 1
11.247	II	72	M 2
6.952	II	76	M 126
7.260	II	96	VC 24

M: muerto por cáncer. B: libre de cáncer. VC: vivo con cáncer. MB: muerto sin cáncer.

Para 13.144, 14.887 y 6.527 la evolución posterior se cuenta a partir del diagnóstico, porque el HZ se presentó antes del cáncer.

84, 24 y 22 meses antes del cáncer, la relación de frecuencia entre las dos enfermedades se bajaría a 3,0% en lugar de 3,5%; esta cifra es, sin embargo, más alta que la del resto de la población.

### DISCUSION

El análisis de estos 77 casos de HZ hallados entre 5.290 enfermos de cáncer y 75 casos entre 11.560 personas sin cáncer, atendidos en el Centro de Radioterapia de Bogotá, muestra que no hay relación especial en cuanto se refiere a sexo, edad, ni localización del herpes en uno u otro grupo. Pero sí es interesante que la frecuencia de aparición del HZ en los enfermos con cáncer es más de 2 veces mayor que en las personas sin cáncer (1,46% y 0,65%, respectivamente). Estas cifras son superiores a las que da Wright para la población general de una zona de los Estados Unidos, que es de 0,22%; esto se explica porque nuestro grupo de pacientes sin cáncer está formado por personas remitidas especialmente para tratamiento con radiaciones, en numerosas ocasiones, porque con ellas se obtienen efectos muy benéficos. Comparando estas cifras se tendría que el HZ es tres veces más frecuente en nuestro grupo sin cáncer que en la población general y 7 veces más frecuente en los enfermos con cáncer.

Es de anotar que en 4 casos el herpes se registró varios meses (88, 24, 22, y 10) antes del diagnóstico del cáncer, lo que podría corresponder a la incidencia en la población general, sin relación directa con el cáncer. Pero es interesante que uno de estos casos hizo recaída del HZ 84 meses después del tratamiento del cáncer.

Es también llamativo que la frecuencia del HZ varía considerablemente de un tipo a otro de cáncer. Se encuentra la frecuencia más alta en el Hodgkin (8,2%), luego en los linfomas no Hodgkin (3,7%), en el cáncer del seno (3,5%), en el cáncer del pulmón (2,1%), en el del cuello uterino (1,0%) y mucho más baja en las otras localizaciones.

A qué se deben estas variaciones en la concomitancia de las dos enfermedades? Será que hay mayor similitud biológica entre el *Herpesvirus varicellae* y el agente causante de algunas formas de cáncer? O será que algunos tipos de cáncer producen mayor alteración del equilibrio inmunológico del paciente? O será, por el contrario, que una quiebra de las defensas favorece la aparición de ciertos tipos de cáncer y del HZ? Son interrogantes que quedan actualmente como meras sugerencias (11, 12).

Puede pensarse que la aparición del HZ en los enfermos de cáncer se debe a la disminución de sus defensas inmunológicas, sea ocasionada por distintos factores somáticos e inclusive psicológicos, o sea por los tratamientos con radiaciones y particularmente con citostáticos inmunodepresores, con la consiguiente reactivación del proceso maligno. Es decir, que el HZ sería un signo de mal pronóstico.

Así parece haber sido en un buen número de casos, particularmente en los linfomas sólidos y en las leucemias, en los cuales el herpes se presentó poco antes o poco después de la recaída tumoral, seguida de agravación de la enfermedad y muerte del paciente. Pero en otros casos no fue así y la presencia del HZ no tuvo ningún significado desde el punto de vista de mal pronóstico.

Sea lo que fuere, la relación tan íntima entre estas dos enfermedades y la evidencia de mal pronóstico en algunos casos, hace que el médico deba poner especial cuidado en el manejo de sus enfermos cuando quiera que se presente la concomitancia de estas dos entidades patológicas.

### SUMMARY

One-hundred and fifty-two cases of Herpes Zoster were studied, out of 16,850 medical histories belonging to an Oncology, Radiotherapy and Nuclear Medicine Center; 5,290 patients had cáncer, and

11,560 did not but had consulted for an early cancer detection or had benign lesions. Herpes Zoster frequency was 1.46% for cancer patients, and 0.65% for those without cancer. These figures are higher than those expected for any general population as estimated by foreign authors (0.22%). The highest frequency was found for Hodgkin's disease, 8.2%; then, 3.7%, in no Hodgkin lymphomas; 3.1%, in leukaemias; and, 3.5%, in breast cancer. The overall frequency for the remainder cancer patients was 1.2%. Other than the different frequencies for Herpes Zoster presence, no other special features were found for any particular type of cancer. There was not any relationship between the clinical stage of cancer and a higher or lower frequency of Herpes Zoster. In some cases, particularly in lymphomas and leukaemias, it looks as if the appearance of Herpes Zoster lesions coincides with cancer aggravation and, therefore, its prognosis worsens. However, it did not happen in some other cases, and it could be interpreted as a simple concomitant accident.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.— WRIGHT ET et al. Herpes zoster and malignancy. *Archs Derm* 1969; 84: 242-244.
- 2.— SCOTT RB. Leukemia: chronic lymph, leukemia. *Lancet* 1962;1:76-78.
- 3.— BOUSSER RJ et al. Les lymphadenies. terrain d'election pour certains virus ectodermo-neurotropes. *Sem Hop Paris* 1959; 35: 2572-2578.
- 4.— ROOK WA et al. *Textbook of Dermatology*. New York: WB Saunders Co.; 1949:376.
- 5.— KEIDAN SE et al. Interrelationship between herpes zoster and malignancy. *Clinic Pediatr* 1965; 4: 13-17.
- 6.— CRAVER LF. HAAGENSEN H. A note on the occurrence of herpes zoster in Hodgkin's disease, lymphosarcoma and the leukemias. *Cancer* 1932; 16: 502-503.
- 7.— EPSTEIN E. MacEACHEN LM. Dermatologic manifestations of the lymphoblastoma-leukemia group. *Arch Int Med* 1937; 60:867-869.
- 8.— HOFFMANS et al. Zona généralisé et leucemie lymphoide. *Acta derm Venér* 1940: 21-60.
- 9.— JUEL-JENSEN E. Cytosine arabinoside and herpes zoster. *Lancet* 1971; 2: 374-375.
- 10.— MANN JR. Cytosine arabinoside and herpes zoster. *Lancet* 1971; 2: 166.
- 11.— CRAVER LF. Lymphomas and leukemias. *Bull New York Acad Med* 1947;23:79-83.
- 12.— RAZIS ME et al. Hodgkin's disease associated with other malignant tumors and certain non neoplastic diseases. *Am J M Sc* 1959; 238; 109-327.