



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



RUBRICA DISCIPLINEI MEDICINA DE FAMILIE UMF "Iuliu Hațieganu" CLUJ-NAPOCA ȘI A ASOCIAȚIEI MEDICILOR DE FAMILIE CLUJ

PRACTICA MEDICALĂ

Cazuistică

Nevralgia din infecția cu virusul varicelo-zosterian aspect cheie la pacientul oncologic

Student doctorand dr. Mădălina-Ionela Bozac¹, Asist.univ. dr. Radu Revnic^{1, 2, 3} Șef de lucr. univ. dr. Codruța Mărginean^{1, 4}, Șef de lucr. univ. dr. Emil Onaca^{1, 4}, Șef lucr. dr. Sorina Livia Pop^{1, 4}, Asist. univ. dr. Sorina Rodica Pop^{1, 2, 3}, Asist. univ. dr. Bianca Cojan Mânzat^{1, 2, 3}, Șef lucr. univ. dr. Aida Puia^{1, 2, 3}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, România, ²Cabinet Medical Individual Medicină de Familie, Cluj-Napoca România, ³Medicină de familie, ⁴Medicină internă

Primit: 12.11.2022 • Acceptat pentru publicare: 25.11.2022

Rezumat

Virusul varicelo-zosterian (VZV) este un virus alfa herpes uman responsabil de varicelă și zona zoster/Herpes zoster (HZ). Incidența infecției HZ crește odată cu vârsta, fiind rar întâlnită la copii și tineri, iar atunci când este prezentă se asociază cu tulburări metabolice și neoplazice. La adulți, vârsta înaintată, alte infecții virale și imunosupresia sunt principalii și cei mai frecvenți factori de risc. Dintre complicațiile posibile, cea mai frecvent întâlnită este nevralgia postherpetică (durere neuropată, persistentă luni sau chiar ani după remitere erupției zosteriene).

Vă expunem cazul unei paciente în vârstă de 68 de ani aflată în evidența medicului de familie cu multiple patologii (oncologică - neoplasm mamar drept operat, recidivă contralaterală operată, radio și chimiotratată, diabet zaharat de tip II insulinonecesitant, polineuropatie diabetică, insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială, obezitate, dislipidemie) care se prezintă pentru erupție cutantă zosteriformă extinsă pentru care s-a inițiat tratament local și oral cu Aciclovir care a ameliorat temporar simptomatologia. După două săptămâni pacienta relatează persistența nevralgiei și acuză durere nespecifică toracică posterioară asociată cu dispnee. În acest context se recomandă creșterea dozei de vitaminoterapie (vitamine de grup B), consult neurologic și se îndrumă pacienta către serviciul de radiologie. Radiografia de torace ansamblu descrie opacitate la nivelul hilului drept pentru care se indică consult oncologic.

Scopul acestei prezentări de caz, alături de revizuirea literaturii, este de a discuta aspectele actuale legate de prezentarea clinică, complicațiile și gestionarea acestora în practica medicului de familie.

Cuvinte cheie: *herpes zoster, nevralgie postherpetică, neoplasm mamar, diabet zaharat*

MEDICAL PRACTICE

Case presentation

Neuralgia from varicella-zoster virus infection key aspect in the oncology patient

Abstract

The Varicella-zoster virus (VZV) is a human alpha herpes virus responsible for chicken pox and shingles/Herpes zoster (HZ). The incidence of HZ infection increases with age, being rare in children and young adults, and, when present, it is associated with metabolic and neoplastic disorders. In adults of advanced age, other viral infections and immunosuppression are the main and most frequent risk factors. Among the possible complications the most common is postherpetic neuralgia (neuropathic pain that persists for months or even years after the remission of the zoster rash).

We report the case of a 68-year-old female patient appearing in the family doctor's records with multiple pathologies (oncological-operated right breast neoplasm, operated contralateral recurrence, radio- and chemo-therapy, type II diabetes under insulin therapy, diabetic polyneuropathy, heart failure, ischemic heart disease, hypertension, obesity, dyslipidemia) who presents an extensive zosteriform rash for which local and oral treatment with Acyclovir was initiated, which temporarily improved the symptoms. After two weeks, the patient reports the persistence of neuralgia and complains of non-specific posterior thoracic pain and dyspnea. In this context, we recommended an increase in the dose of vitamin therapy (group B vitamins), a neurological consult and referred the patient to the radiology service. The whole chest X-ray showed a suspicious opacity of right pulmonary hilum, for which an oncology consult was indicated.

The purpose of this case report, along with the literature review, is to discuss the current issues related to the clinical presentation, complications and their management in the practice of family physicians.

Keywords: *herpes zoster, postherpetic neuralgia, breast neoplasm, diabetes*

Introducere

VZV este un virus herpes uman neurotrop care aparține genului alfa herpesviridae, HV/Zona Zoster (ZZ) reprezintă reactivarea VZV care ramâne dormand la nivelul ganglionilor senzitivi (după primoinfecție). Imunodepresia, imunopresia și imunosenescența au un impact major în reactivarea VZV.

Există mai mulți factori de risc incriminați în apariția HV dintre care, vârsta (circa 50% din persoanele peste 85 de ani vor dezvolta ZZ), neoplasmul, bolile autoimune, bolile cronice pulmonare sau renale, pacienții cu diabet zaharat, bolnavii imunocompromiși, traumatismele, medicația imunopresoare, stresul psihic, rasa caucaziană. Sexul feminin prezintă un risc crescut de zona zoster, de asemenea pacienții cu boli autoimune au un risc crescut datorită tratamentului imunopresor (1, 2).

Din punct de vedere clinic HV se manifestă prin erupție cutanată (eritem pe suprafața căruia apar vezicule grupate în buchete) în asociere cu nevrită.

Se descriu trei faze ale infecției cu HV:

- *faza pre-eruptivă* reprezentată de durere, prurit, senzație de arsură (nevralgia preherpetică), sau parestezie ce se regăsește la nivelul unuia sau mai multor dermatome;

- *faza acută eruptivă* evidențiată de prezența plăcilor eritematoase, cu vezicule grupate în buchete, uneori

indurate, ce sunt localizate în aria unui dermatom și asociat poate fi prezenta adenopatie regional;

- *fază cronică* caracterizată de durere persistentă sau recurentă, poate să fie invalidantă (în general la pacienții peste 65 de ani) cu durată de peste 3- 4 săptămâni după infecția acută (1, 3).

De menționat că la debut erupția prezintă aspect de papule eritematoase, care evoluează rapid în grupuri sau bule în decurs 3-4 zile, ulterior veziculele devin pustuloase sau hemoragice, apoi formează crustă în 7 – 10 zile (nu mai sunt contagioase). În unele cazuri, pacientul acuză durere care nu este însoțită de leziuni herpetice și poartă numele de zoster "sine herpete" (3, 4).

Frecvent sunt afectate dermatoamele T5 – T12; aproximativ 20% din cazuri prezintă leziuni la nivelul ariilor de distribuție ale nervilor cranieni, urmată de afectarea dermatoamelor lombosacrate L1–L2 ce apare la 16 % din cazuri. Herpes zoster diseminat este caracterizat de apariția a mai mult de 20 de vezicule în afara dermatomului afectat și a celor adiacente. Aceasta se poate manifesta ca sindrom sepsis-like, pot cauza afectarea sistemului nervos central, fără a avea asociată erupție la nivel cutanat (2, 5).

Diagnosticul infecției cu HV este în general clinic, bazat pe prezența erupției papuloeritemato-veziculare caracteristică unui dermatom, asociată cu durere neuropată.

Explorări suplimentare de diagnostic sunt necesare în cazul pacienților imunocompromiși cu erupție atipică, herpes zoster „sine herpese”.

Diagnosticul diferențial al HV trebuie realizat cu: erizipelul bulos, eczema herpeticum, dermatoze buloase autoimune și dermatoze zosteriforme (dermatita de contact). Eczema herpeticum reprezintă o complicație a infecției cu virusul herpes simplex la pacienții cu dermatită atopică, boală Darrier, boală Hailey-Hailey. Erupția cutanată cauzată de virusul Coxackie se poate prezenta uneori sub forma de erupție zosteriforme, dar este rar întâlnită (2).

Această prezentare de caz se concentrează atât pe manifestările și complicațiile HZ cât și pe managementul acestora la nivelul medicinei primare. Deși există multe date cu privire la infecția cu HZ, literatura continuă să evolueze, mai ales în ceea ce privesc datele raportate în cazul pacienților cu comorbidități și a celor imunodeprimați.

Studiul de caz

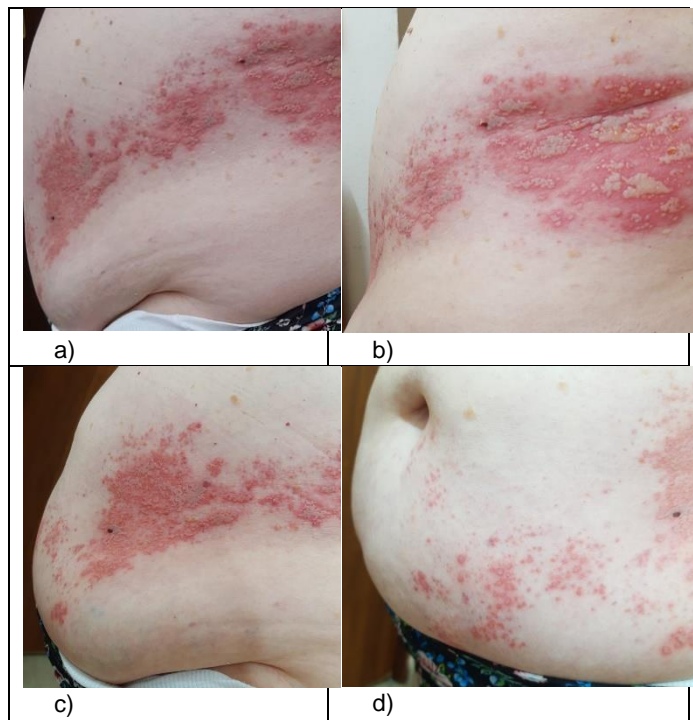
Vă expunem cazul unei paciente în vârstă de 68 de ani aflată în evidența medicului de familie cu neoplasm mamar drept operat în 2002 pentru care a efectuat radioterapie, ulterior în 2006 în urma mamografiei se evidențiază un focar de microcalcificări paracatriciale sân drept pentru care se reintervine chirurgical și efectuează chimioterapie.

După 10 ani de la diagnostic, în 2013 se efectuează mastectomie radicală modificată stângă, examenul histopatologic relevând carcinom ductal invaziv pentru care efectuează chimioterapie, radioterapie și hormonoterapie adjuvantă cu inhibitor de aromatază (timp de 5 ani, oprită în 2018). Evaluarea loco-regională nu a pus în evidență metastaze la distanță. Asociat prezintă insuficiență cardiacă NYHA III, cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială grad III cu risc adițional foarte înalt, diabet zaharat de tip II insulinonecesitant slab controlat, polineuropatie diabetică, obezitate, dislipidemie mixtă, steatoză hepatică, coxartroza bilaterală, osteoporoză, gușă nodulară. În ceea ce privește medicația cronică, pacienta urmează tratament cu: Ramipril 10 mg/zi, Metoprolol 20 mg/zi, Spironolactona+Furosemid 50/20 mg/zi, Fenofibrat 160 mg/zi, Rosuvastatina 20 mg/zi, Esomeprazol 20 mg/zi, acis tioctic + alfa lipoic (Tiossen®) 600 mg/zi, Humalog Mix® 50/50 U și 60UI dimineața și 64 U seara, Forxiga® 10 mg/zi.

Pacienta se prezintă la cabinetul medicului de familie pentru apariția unei erupții cutanate zosteriforme la nivelul lombei stângi, flancului abdominal stâng cu extindere până subombilical (figura 1) care a debutat brusc fiind însoțită de durere cu caracter de arsura, cu SAV 8/10 (Figura 1a, 1b, 1c, 1d).

Examenul clinic obiectiv a evidențiat valori normale ale tensiunii arteriale 140/80 mmHg, puls 68/min, SaO₂ 96%. De menționat faptul că ultima valoare a hemoglobinei glicozilate a fost 8,7%.

Figura 1 a-d. Erupție cutanată zosteriformă: a) flanc abdominal stâng; b) zonă lombară stângă, flancului; c și d) extensie abdominală și subombilicală



S-a inițiat tratament oral cu Aciclovir 400 mg 4 tb/zi, și local cu Aciclovir crema 5 % timp de 7 zile, care a ameliorat temporar simptomatologia dar fără remiterea acesteia motiv pentru care s-a continuat tratamentul antiviral încă 3 zile.

După două săptămâni de la terminarea tratamentului antiviral pacienta relatează persistența nevralgiei și acuză durere nespecifică toracică posteroară însoțită de dispnee. Examenul clinic obiectiv pune în evidență remiterea erupției cutanate (Figura 2), valori tensionale controlate medicamentos, SaO₂ 95-96 %. Se recomandă vitaminoterapie de grup B (Milgamma N® 3 tb/zi), consult neurologic și se îndrumă pacienta către serviciul de radiologie.

Figura 2. Aspectul erupției cutanate după 21 zile



Discuții

Radiografia de torace ansamblu descrie hil pulmonar drept mai opac, mărit de volum fără a se putea preciza cauza, ușoara accentuare a interstițiului pulmonar infrahilar în dreapta, pensarea sinusului costodiafragmatic drept. În acest context se redirecționează pacienta către serviciul de oncologie.

Complicațiile infecției HV sunt reprezentate de: nevralgia postzosteriană, herpesul zoster oftalmic, necroza acută a retinei, sindromul Ramsay – Hunt, meningita aseptică, neuropatia motorie periferică, mielita, paralizia facială, encefalita, sindromul Guillain-Barré și infecții bacteriene (1).

Printre complicațiile care au un impact major și pot afecta calitatea vieții se numără și evenimentele cardiovasculare, fiind crescute în prima săptămână de la diagnosticul HV (risc de infarctului miocardic crește de 1,7 ori iar riscul de accidentului vascular cerebral ischemic crește de 2,4), acesta scade în următoarele 6 luni (6). De asemenea, HV poate provoca vasculită sau vasculopatie multifocală, inclusiv a sistemului nervos central, vasculita retiniană este o complicație severă, dar rară. HV cauzează vasculopatie iar cel mai frecvent implică afectarea adventiția arterială, urmată de medie și intimă (1).

NPZ este cea mai frecventă complicație a HV, având ca incidență 10 - 34% din cazuri, dar cu o incidență de până la 20 % atunci când durerea persistă mai mult de 3 luni. NPH este asociată cu o pierdere a funcțională ce poate cuprinde de la oboseală, anorexie, pierdere în greutate, până la reducerea mobilității, inactivitate fizică și insomnie, toate acestea conducând la reducerea semnificativă a calitatea vieții (5, 7).

În ceea ce privește tratamentul, terapia antivirală este indicată la pacienții cu vârstă peste de 50 de ani, care prezintă zona zoster la care simptomatologia a debutat de mai puțin de 72 de ore. Dintre agenții terapeutici antivirali, aciclovirul (800 mgx5/zi, 5 zile), valaciclovirul (1 gx3/zi, 5-7 zile) sau famciclovirul (500 mgx3/zi, 7 zile) sunt considerate sigure în tratamentul HV la pacienții imunocompetenți (2, 3, 5).

Obiectivele terapiei antivirale sunt reprezentate de:

- reducerea severității și duratei durerii;
- vindecarea mai rapidă a leziunilor cutanate;
- prevenirea formării de leziuni noi;
- prevenirea NPZ;
- scăderea replicării virale;
- prevenirea formării de cicatrici inestetice (2,5).

Tratamentului antiviral i se asociază tratamentul simptomatic al durerii neuropate, pentru care se pot utiliza antiinflamatoarele nesteroidiene sau acetaminofenul (nu sunt eficiente în controlul durerilor neuropate, dar reduc intensitatea acesteia). Există numeroase studii care au demonstrat eficiența opioidelor în tratamentul durerii neuropate, inclusiv cea din cadrul NPZ. Se pot face asocieri de acetaminofen și analgezice opioide (codeina, tramadol). Tratamentul patogenic poate să includă administrarea de

vitamine din grupul B, iar în unele cazuri severe și corticoterapie sistemică. Tratamentul local are ca scop prevenirea suprainfecției bacteriene pentru care se pot utiliza soluții antiseptice locale, cu scopul de uscarea a leziunilor (2, 5, 7).

Tratamentul antiviral recomandat la cazul descris a vizat în primul rând reducerea durerii, vindecarea leziunilor cutanate și reducerea polipragmăziei motiv pentru care s-a administrat aciclovir po 400 mgx4/zi timp de 10 zile în asociere cu tratament local cu aciclovir crema 5% și tratament simptomatic cu vitaminoterapie (Tiossen® și Milgamma N®). De menționat că persistența durerii neuropate și asocierea dispneei în acest caz a condus la explorări suplimentare ținându-se cont de patologia oncologică a pacientei.

Pentru profilaxia secundară, în prezent, sunt disponibile două vaccinuri (Zostavax® și Shingrix®) pentru a stimula imunitatea mediata celular la VZV. Ambele vaccinuri s-au dovedit a fi sigure și imunogene, pentru a reduce incidența infecției herpes zoster și NPZ. Eficacitatea vaccinului herpes zoster viu atenuat (Zostavax®) scade odată cu vârsta. În ceea ce privește eficacitatea vaccinului recombinant herpes zoster (Shingrix®), aceasta rămâne mai mare și pare să scadă mai lent pentru toate grupele de vârstă comparativ cu cea a vaccinului viu atenuat (5).

Este important să cunoaștem faptul că vaccinul viu atenuat (Zostavax®) nu poate fi administrat la persoanele cu imunodepresie, deoarece acestea vor avea un risc crescut pentru a dezvolta HV/zona zoster. Vaccinul recombinant (Shingrix®) poate fi administrat persoanelor cu imunodepresie (5, 8).

VariZIG® (Saol Therapeutics) este un preparat de imunoglobuline VZV utilizat pentru profilaxia post-expunere în cazul pacienților cu risc crescut de boală severă, care nu sunt eligibili pentru vaccinul VZV și, care nu au imunitatea la VZV. Categoriile cu risc crescut cuprind persoane imunodeprimite (copii și adulți), nou-născuți ai mamelor care au dezvoltat varicelă chiar înainte sau la scurt timp după naștere, prematuri, copii mai mici de un an ani, adulți fără dovezi de imunitate și femeile însărcinate (5).

Concluzii

Infecția cu HV/zona zoster, în unele situații, poate să ridice probleme de management de caz. Tratamentul antiviral trebuie individualizat în special la pacienții cu multiple patologii. În cazul pacientului oncologic simptomatologia trebuie analizată cu atenție, pentru că uneori poate să pună în discuție posibilitatea unor determinări secundare.

NPZ rămâne o complicație relativ frecventă post infecție iar tratamentul precoce este important pentru a ameliora calitatea vieții pacientului. În urma celor expuse precizăm că medicul de familie are un rol important în tratamentul infecției cu HV dar și în gestionarea cazurilor, în special a celor oncologice.

Conflict de interese: nu există

Acknowledgments: Toți autorii au avut contribuție egală la acest articol

Bibliografie

1. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses*. 2022; 14(2):192.
2. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev*. 1996; 9(3):361-81.
3. Nair PA, Patel BC. *Herpes Zoster*. [Updated 2022 Sep 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441824/>. [Accessed 9th november 2022].
4. Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses*. 2018;10(11):609.
5. Andrei G, Snoeck R. Advances and Perspectives in the Management of Varicella-Zoster Virus Infections. *Molecules*. 2021; 26(4):1132.
6. Minassian C, Thomas SL, Smeeth L, Douglas I, Brauer R, Langan SM. Acute Cardiovascular Events after Herpes Zoster: A Self-Controlled Case Series Analysis in Vaccinated and Unvaccinated Older Residents of the United States. *PLoS Med*. 2015; 12(12):e1001919.
7. Dworkin RH, Gnann JW Jr, Oaklander AL, Raja SN, Schmader KE, Whitley RJ. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Pain*. 2008;9(1 Suppl 1):S37-44.
8. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, et al (ZOE-HSCT Study Group Collaborators). Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 9;322(2):123-133. doi: 10.1001/jama.2019.9053. Erratum in: *JAMA*. 2019; 322(8):785.