

## Immunohistochemical Features of Herpes Simplex Virus Type 1 Infection in Patients with Thyroid Carcinoma: A Case Series

### Gambaran Imunohistokimia pada Pasien Infeksi *Herpes Simplex Virus 1* dengan Karsinoma Tiroid: Sebuah Serial Kasus

Putri Jati Utami <sup>a,b\*</sup>, Prasetyadi Mawardi <sup>a,b</sup>, Triasari Oltavriana <sup>a,c</sup>, Utiya Nur Laili <sup>a,b</sup>,  
Larisa Sabrina Rahadiyanti <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Department of Dermatology, Venereology, and Aesthetic, Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia.

<sup>b</sup> Dr. Moewardi General Hospital, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia.

<sup>c</sup> Department of Dermatology, Venereology, and Aesthetic, Universitas Sebelas Maret Hospital, Sukoharjo, Central Java, Indonesia.

\*Corresponding Authors: [b10041putri@gmail.com](mailto:b10041putri@gmail.com)

#### Abstract

Thyroid carcinoma is one of the most common endocrine cancers with a multi-factorial etiology. The role of HSV-1 in the pathogenesis of thyroid cancer remains an area of ongoing investigation. HSV-1 may be present in thyroid tissue raising questions about its potential role in thyroid carcinogenesis. The first case involves a 65-year-old male diagnosed with thyroid carcinoma, presenting with a history of oral discomfort and pain two weeks before evaluation. The second case is a 73-year-old male, also diagnosed with thyroid carcinoma with no history of herpes simplex virus (HSV). Both patients underwent thyroidectomy, and histopathological examination confirmed the presence of papillary carcinoma in thyroid tissue. Immunohistochemical analysis further identified HSV-1 in both cases. A study has reported a higher frequency of HSV DNA detection in thyroid carcinoma, with a significant correlation between oncogenic mutations and HSV presence. The upregulation of nectin-1 expression in thyroid carcinoma facilitates HSV occurrence, thereby increasing the susceptibility of cancer cells to viral infection. Moreover, thyroid hormone levels may play a role in HSV reactivation, highlighting the intricate interplay between thyroid function, viral activity, and cancer progression. Histopathological examination, including immunohistochemical (IHC) staining, identified HSV 1 in two patients diagnosed with thyroid carcinoma. These findings underscore the need for further research involving a larger cohort to elucidate the potential role of HSV in thyroid carcinogenesis.

**Keywords:** *Herpes simplex virus, HSV-1, Thyroid carcinoma.*

#### Abstrak

Karsinoma tiroid adalah salah satu kanker endokrin yang paling banyak ditemukan dengan etiologi yang bersifat multifaktorial. Peran *herpes simplex virus 1* (HSV-1) dalam patogenesis kanker tiroid masih menjadi penyakit yang terus diselidiki. HSV-1 mungkin ada dalam jaringan tiroid sehingga menimbulkan pertanyaan tentang potensi perannya dalam karsinogenesis tiroid. Kasus pertama adalah laki-laki, 65 tahun terdiagnosis karsinoma tiroid dengan riwayat *herpes simplex*. Kasus kedua adalah laki-laki, 73 tahun terdiagnosis karsinoma tiroid tanpa riwayat *herpes simplex*. Kedua pasien dilakukan tiroidektomi. Pemeriksaan histopatologi dan didapatkan hasil karsinoma papiler (karsinoma tiroid). Pemeriksaan imunohistokimia didapatkan hasil positif HSV1. Sebuah studi melaporkan bahwa DNA HSV lebih sering terdeteksi pada karsinoma tiroid, dengan korelasi yang kuat antara mutasi onkogenik dan HSV. Peningkatan ekspresi nectin-1 pada karsinoma tiroid menyebabkan terjadi HSV, membuat sel kanker lebih rentan terhadap infeksi. Selain itu, kadar hormon tiroid dapat mempengaruhi reaktivasi HSV, menunjukkan kompleksitas interaksi antara fungsi tiroid, aktivitas virus dan perkembangan kanker. Pada 2 pasien dengan diagnosis karsinoma tiroid yang dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan imunohistokimia (IHK) ditemukan adanya HSV-1. Dari penemuan tersebut diperlukan dilakukan penelitian lebih lanjut dengan subyek yang lebih banyak untuk mengetahui adanya peran infeksi HSV1 dalam karsinogenesis tiroid.

**Kata Kunci:** *Herpes simplex virus, HSV-1, Karsinoma tiroid.*



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

#### Article History:

Received: 28/03/2026,  
Revised: 09/06/2026,  
Accepted: 09/06/2026,  
Available Online: 02/08/2026.

#### QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i3.1603>

## Pendahuluan

Karsinoma tiroid adalah salah satu kanker endokrin yang paling banyak ditemukan. Insidensi kasus karsinoma tiroid 12 per 100.000 kasus dengan jumlah kasus wanita 6 kali lebih banyak dibandingkan pria [1,2]. Etiologinya bersifat multifaktorial, melibatkan faktor genetik, lingkungan dan hormonal [3]. Peran infeksi virus, khususnya HSV-1, dalam patogenesis kanker tiroid masih belum pasti [4].

*Herpes simplex virus 1* (HSV-1) adalah virus yang sangat menular. *Herpes simplex virus 1* sebagai penyebab herpes oral, yang ditandai dengan luka atau lepuh di sekitar mulut dan wajah [5,6]. Virus ini menyebar melalui kontak langsung dengan cairan tubuh yang terinfeksi, seperti air liur. Herpes genital ditularkan ke area genital melalui kontak oral-genital [7]. Infeksi awal HSV-1 membentuk masa laten di ganglion trigeminal, dimana virus ini dapat tetap tidak aktif dan aktif kembali di kemudian hari [8]. Penelitian menunjukkan bahwa HSV-1 ada dalam jaringan tiroid sehingga menimbulkan pertanyaan tentang potensi perannya dalam karsinogenesis tiroid [9]. Hubungan antara karsinoma tiroid dan HSV-1 telah menarik perhatian dalam beberapa tahun terakhir karena para peneliti berusaha memahami implikasi potensial dari infeksi virus pada perkembangan kanker.

Penelitian telah menunjukkan bahwa DNA HSV-1 dapat dideteksi pada persentase yang signifikan dari jaringan karsinoma tiroid dibandingkan dengan lesi jinak. Hal ini menunjukkan bahwa virus ini mungkin berperan dalam transformasi sel tiroid normal menjadi ganas. Mekanisme HSV-1 dapat berkontribusi pada perkembangan kanker yang melibatkan interaksi antara protein virus dan jalur seluler inang yang mengatur pertumbuhan sel dan apoptosis. Pengaruh hormon tiroid terhadap reaktivasi HSV-1 menambah lapisan kompleksitas lain pada hubungan HSV1 dengan karsinoma tiroid [10]. Hormon tiroid diketahui memengaruhi respons imun dan dapat memodulasi kemampuan tubuh untuk mengendalikan infeksi virus [11,12]. Pasien dengan gangguan tiroid dapat mengalami tingkat reaktivasi HSV-1 yang lebih tinggi. Perubahan fungsi tiroid dapat memengaruhi perkembangan antara virus dan perkembangan kanker tiroid.

Imunohistokimia berperan penting dalam diagnosis karsinoma tiroid karena menyediakan informasi tambahan yang berharga untuk penilaian histopatologi konvensional [13]. Beberapa marker imunohistokimia digunakan untuk mengonfirmasi asal neoplasma dari tiroid dan menentukan tingkat diferensiasinya. Marker yang paling banyak dipelajari untuk membedakan lesi tiroid jinak dari ganas meliputi HBME-1, *galectin-3* (GAL-3), dan *cytokeratin 19* (CK19). Marker ini telah menunjukkan kegunaan yang signifikan dalam mengidentifikasi karsinoma tiroid papiler dan neoplasma tiroid ganas lainnya [13,14].

Temuan awal menunjukkan kemungkinan hubungan antara HSV-1 dan karsinoma tiroid. Penelitian lebih lanjut sangat penting untuk menjelaskan sifat dan signifikansi hubungan ini. HSV 1 dapat berkontribusi pada perkembangan kanker tiroid yang memiliki peranan penting untuk strategi pencegahan dan pengobatan. Seiring dengan berkembangnya pengetahuan, sangat penting untuk mengetahui onkogenesis virus lebih luas dari agen infeksi dalam biologi kanker. Tujuan penulisan laporan penelitian ini adalah untuk melaporkan gambaran imunohistokimia pada pasien infeksi HSV1 dengan karsinoma tiroid.

## Metode

Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) dilakukan pada blok parafin jaringan tiroid yang diperoleh dari tindakan tiroidektomi. Sediaan dipotong setebal 4 µm, dideparafinisasi dengan xilena, dan direhidrasi melalui alkohol bertingkat. *Antigen retrieval* dilakukan dengan pemanasan dalam microwave menggunakan buffer

sitrat pH 6,0 selama 20 menit. Aktivitas peroksidase endogen diblokir dengan larutan hidrogen peroksida 3% selama 10 menit. Sediaan diinkubasi dengan antibodi primer poliklonal kelinci anti-HSV-1 (Biocare Medical, Amerika Serikat) pada pengenceran 1:100 selama 60 menit pada suhu ruang. Deteksi menggunakan sistem berbasis polimer terkonjugasi HRP dengan kromogen DAB, dilanjutkan hematoksin Mayer. Kontrol positif berupa jaringan yang diketahui terinfeksi HSV-1 dan kontrol negatif berupa penggantian antibodi primer dengan buffer.

## Kasus

### Kasus 1

Seorang pasien laki-laki berusia 65 tahun dari Departemen Bedah di Rumah Sakit Dr. Moewardi didiagnosis dengan karsinoma tiroid datang dengan keluhan utama berupa massa di leher yang semakin membesar selama tiga tahun terakhir. Massa tersebut awalnya muncul sebagai nodul kecil dan secara bertahap membesar. Pasien mengeluhkan adanya suara serak dan nyeri sesekali, keluhan serupa sebelumnya disangkal. Pasien juga memiliki riwayat tidak nyaman pada mulut, dan muncul beberapa bintik dengan rasa sakit di daerah bibir, yang terjadi dua minggu sebelumnya. Pasien sudah berobat ke puskesmas untuk keluhan bintik dibagian bibir dan membaik setelah mendapatkan terapi dari puskesmas berupa parasetamol dan asiklovir 5x200 mg selama 10 hari.

Pasien adalah seorang pensiunan. Pasien tidak memiliki keluhan serupa sebelumnya. Pasien menyangkal adanya riwayat diabetes melitus, hipertensi, alergi obat atau makanan. Riwayat keluhan serupa pada keluarga disangkal. Riwayat diabetes melitus, hipertensi, alergi obat atau makanan juga disangkal. Pasien menyangkal riwayat paparan radiasi maupun pengobatan keganasan sebelumnya

Pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit sedang, kesadaran compos mentis dengan *Glasgow coma scale* (GCS) E4V5M6. Pemeriksaan vital dalam batas normal. Pasien memiliki berat badan 79 kg, tinggi badan 169 cm dan indeks massa tubuh (IMT) 27,66 kg/m<sup>2</sup> (*overweight*). Pemeriksaan dermatologis pada daerah mulut tidak menunjukkan adanya kelainan. Pasien dijadwalkan untuk menjalani tiroidektomi dan pemeriksaan histopatologi jaringan tiroid pasca operasi mengkonfirmasi karsinoma tipe papiler. Pada analisis IHK, sel tumor menunjukkan pewarnaan sitoplasmik dengan intensitas kuat dengan H-score 220 (Gambar 1A).

### Kasus 2

Seorang pasien laki-laki berusia 73 tahun dari Departemen Bedah di Rumah Sakit Dr. Moewardi juga didiagnosis dengan karsinoma tiroid dan datang dengan keluhan utama berupa massa leher yang semakin membesar dan tidak nyeri selama dua tahun terakhir. Pasien melaporkan suara serak yang terkait namun menyangkal adanya gejala lain yang serupa. *Fine needle aspiration biopsy* (FNAB) yang dilakukan di rumah sakit lain telah mengkonfirmasi keganasan.

Pasien menyangkal adanya riwayat infeksi *herpes simplex*. Pasien juga menyangkal riwayat diabetes mellitus, hipertensi, alergi obat dan makanan. Riwayat keluarga infeksi herpes pada keluarga disangkal. Riwayat alergi obat maupun makanan pada keluarga disangkal. Pasien menyangkal riwayat paparan radiasi maupun pengobatan keganasan sebelumnya

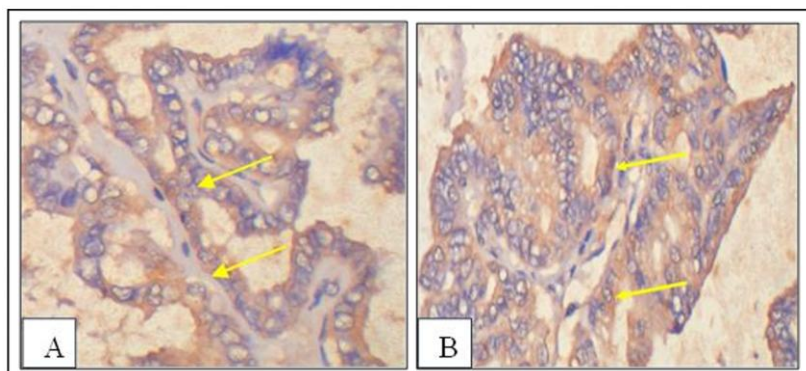
Pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit sedang, kesadaran compos mentis dengan GCS E4V5M6. Pemeriksaan vital dalam batas normal. Pasien memiliki berat badan 50 kg, tinggi badan 160 cm dan IMT 19,53 kg/m<sup>2</sup> (*underweight*). Pemeriksaan dermatologis menunjukkan tidak ada kelainan pada daerah mulut. Pasien menjalani tiroidektomi, dan pemeriksaan histopatologi jaringan tiroid mengkonfirmasi karsinoma tiroid tipe papiler. Pada analisis IHK, sel tumor menunjukkan pewarnaan sitoplasmik dengan intensitas kuat dengan H-score 240 (Gambar 1B).

## Pembahasan

Karsinoma tiroid papiler merupakan bentuk keganasan tiroid yang paling sering ditemukan, mencakup sekitar 80–85% kasus, dengan pertumbuhan lambat, ciri inti yang khas, dan prognosis yang umumnya baik [15]. Secara mikroskopis, lesi ini menunjukkan papila neoplastik di atas lapisan fibrovaskular dengan gambaran inti seperti *ground-glass*, *nuclear grooves*, dan pseudoinklusi [16]. Kedua pasien pada serial kasus ini menunjukkan gambaran yang konsisten, yaitu laki-laki lanjut usia dengan massa leher yang

membesar perlahan dan suara serak, serta hasil histopatologi pasca-tiroidektomi yang mengonfirmasi karsinoma tiroid tipe papiler.

Pemeriksaan IHK pada kedua kasus menunjukkan pewarnaan sitoplasmik anti-HSV-1 yang positif, dengan H-score 220 pada kasus 1 dan 240 pada kasus 2. Temuan ini sejalan dengan penelitian Jensen dkk. yang mendeteksi DNA HSV lebih sering pada lesi tiroid ganas dibandingkan lesi jinak, serta menemukan mutasi onkogenik pada 70% tumor positif-HSV dibandingkan 30% pada tumor negatif-HSV [9]. Salah satu penjelasan mekanistik yang diajukan adalah peningkatan ekspresi nectin-1, reseptor utama yang memediasi masuknya HSV ke dalam sel, pada jaringan tumor tiroid sehingga meningkatkan kerentanan sel kanker terhadap infeksi virus [17]. Selain itu, hormon tiroid diketahui dapat memodulasi reaktivasi HSV sehingga menambah kompleksitas interaksi antara fungsi tiroid, aktivitas virus, dan perkembangan tumor [10]. Meskipun demikian, temuan pada kedua kasus ini bersifat asosiatif dan belum dapat menyimpulkan adanya hubungan kausal.



**Gambar 1. (A-B).** Pewarnaan IHK dengan antibodi anti-HSV-1 menunjukkan hasil positif (panah kuning) pada sitoplasma sel karsinoma tiroid papiler. Positivitas tampak sebagai pewarnaan sitoplasmik berwarna cokelat. Panel A menampilkan kasus 1 dan panel B menampilkan kasus 2.

Hal yang menarik adalah positivitas IHK anti-HSV-1 pada kasus 2 meskipun pasien tidak memiliki riwayat klinis infeksi herpes. Temuan ini dapat dijelaskan oleh sifat HSV-1 yang membentuk infeksi laten seumur hidup pada ganglion trigeminal setelah infeksi primer dan kerap bersifat subklinis; reaktivasi dapat terjadi tanpa manifestasi mukokutan yang jelas sehingga antigen virus tetap dapat terdeteksi pada jaringan tanpa adanya riwayat lesi herpes yang khas [8]. Dalam konteks ini, imunohistokimia berperan penting karena mampu memperlihatkan antigen HSV-1 secara terlokalisir pada jaringan yang terinfeksi [18], sedangkan pemeriksaan serologi memiliki keterbatasan dalam menentukan lokasi maupun waktu infeksi [19]. Dengan demikian, riwayat klinis yang negatif tidak menyingkirkan keberadaan virus pada tingkat jaringan, dan positivitas IHK pada pasien tanpa gejala justru mendukung hipotesis keterlibatan HSV-1 laten dalam mikrolingkungan karsinoma tiroid yang perlu dikonfirmasi melalui penelitian dengan sampel lebih besar.

### Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki sejumlah keterbatasan. Pertama, jumlah subjek sangat terbatas dan tidak disertai kelompok pembanding, sehingga temuan bersifat deskriptif dan belum dapat menegaskan hubungan kausal maupun asosiasi yang bermakna secara statistik antara HSV-1 dan karsinoma tiroid. Kedua, sebagian data penunjang, antara lain kadar fungsi tiroid, serologi HSV, pencitraan, dan penentuan stadium TNM tidak tersedia lengkap untuk kedua pasien. Ketiga, interpretasi IHK yang bersifat semikuantitatif memiliki keterbatasan objektivitas. Oleh karena itu, laporan ini sebaiknya dipandang sebagai studi awal yang bertujuan membangkitkan hipotesis, bukan membuktikannya. Diperlukan penelitian dengan jumlah sampel lebih besar dan desain terkontrol untuk mengonfirmasi peran HSV-1 dalam karsinogenesis tiroid.

### Kesimpulan

Pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi anti-HSV-1 pada dua pasien dengan diagnosis karsinoma tiroid tipe papiler menunjukkan pewarnaan sitoplasmik positif dengan H-score masing-masing 220 dan 240. Temuan ini mengindikasikan adanya antigen HSV-1 pada jaringan tumor tiroid, baik pada pasien dengan riwayat klinis infeksi herpes maupun tanpa riwayat klinis. Hasil ini mendukung hipotesis bahwa

HSV-1 berpotensi terlibat dalam mikrolingkungan karsinoma tiroid, kemungkinan melalui mekanisme infeksi laten dan reaktivasi subklinis. Namun demikian, karena keterbatasan jumlah subjek dan tidak adanya kelompok pembanding, temuan ini bersifat deskriptif dan belum dapat menegaskan hubungan kausal antara infeksi HSV-1 dan karsinogenesis tiroid. Penelitian lebih lanjut dengan desain analitik, jumlah sampel yang lebih besar, serta pemeriksaan penunjang yang komprehensif (meliputi serologi HSV, kadar hormon tiroid, dan analisis molekuler) sangat diperlukan untuk mengonfirmasi peran etiologis HSV-1 pada karsinoma tiroid serta mekanisme molekuler yang mendasarinya.

## Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat potensi maupun konflik kepentingan aktual dalam penyusunan dan publikasi naskah ini. .

## Referensi

- [1] El-Habashy DM. Characteristics of patients with thyroid carcinoma in the United States. *Ann Oncol*. 2019;30:v195.
- [2] Kiran N, Adeel B, Abbasi MK, Malik AI, Aslam N, Sharif S. Histopathological characteristics and incidence of thyroid carcinoma in a tertiary care hospital of Pakistan - A retrospective study. *Pak J Med Health Sci*. 2022;16:230–2.
- [3] Kruger E, Toraih EA, Hussein MH, Shehata SA, Waheed A, Fawzy MS, et al. Thyroid carcinoma: A review for 25 years of environmental risk factors studies. *Cancers*. 2022;14:6172.
- [4] Teixeira ES, Nascimento M, Leao SLS. Influence of NECTIN1 gene variants in herpesvirus infection in patients with thyroid nodules. *Cancer Med J*. 2022;5:12-26.
- [5] Crimi S, Fiorillo L, Bianchi A, D'Amico C, Amoroso G, Gorassini F, et al. Herpes virus, oral clinical signs and qol: Systematic review of recent data. *Viruses*. 2019;11:463.
- [6] Shetty M, Sara John D, Durgapal S, Shetty U. Herpes simplex virus: A case report and review of literature. *Biomedicine*. 2023;43:1076–9.
- [7] McQuillan G, Kruszon-Moran D, Flagg EW, Paulose-Ram R. Prevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in persons aged 14-49: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief*. 2018;1–8.
- [8] Harrison KS, Zhu L, Thunuguntla P, Jones C. Herpes simplex virus 1 regulates  $\beta$ -catenin expression in TG neurons during the latency-reactivation cycle. *PLoS One*. 2020;15:e0230870.
- [9] Jensen K, Patel A, Larin A, Hoperia V, Saji M, Bauer A, et al. Human herpes simplex viruses in benign and malignant thyroid tumours. *J Pathol*. 2010;221(2):193-200.
- [10] Figliozzi RW, Chen F, Hsia SV. New insights on thyroid hormone mediated regulation of herpesvirus infections. *Cell Biosci*. 2017;7:13.
- [11] Yun H, Jeon JS, Kim JK. Analysis of inflammatory and thyroid hormone levels based on hepatitis a and b virus immunity status: Age and sex stratification. *Viruses*. 2024;16:1329.
- [12] De Luca R, Davis PJ, Lin HY, Gionfra F, Percario ZA, Affabris E, et al. Thyroid hormones interaction with immune response, inflammation and non-thyroidal illness syndrome. *Front Cell Dev Biol*. 2021;8.
- [13] Crescenzi A, Baloch Z. Immunohistochemistry in the pathologic diagnosis and management of thyroid neoplasms. *Front Endocrinol*. 2023;14: 1198099.
- [14] Abu-Seadah S, Attiah S, Ali M, Shams El-Din M, El-Kholy M. Immunohistochemical expression of HBME-1 and TROP-2 in some follicular-derived thyroid lesions. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023;24:2305–11.
- [15] Faten L, Anis R, Thomas M. *Papillary thyroid carcinoma*. Treasure island: StatPearls Publishing; 2024.
- [16] Hu J, Yuan IJ, Mirshahidi S, Simental A, Lee SC, Yuan X. Thyroid carcinoma: Phenotypic features, underlying biology and potential relevance for targeting therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22:1950.
- [17] Laval K, Enquist LW. The potential role of herpes simplex virus type 1 and neuroinflammation in the pathogenesis of alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2021;12: 658695.
- [18] Biocare Medical. *A simple solution to identifying herpes simplex 1 & 2 through immunohistochemistry*. New York; 2020.
- [19] Sexually Transmitted Infections Education Foundation (STIEF). *Testing for herpes*. NZ Herpes Foundation; 2025.