

Herpes Viruslarının Santral Sinir Sistemine Uzun Dönem Etkileri

-Varisella Zoster Virus-

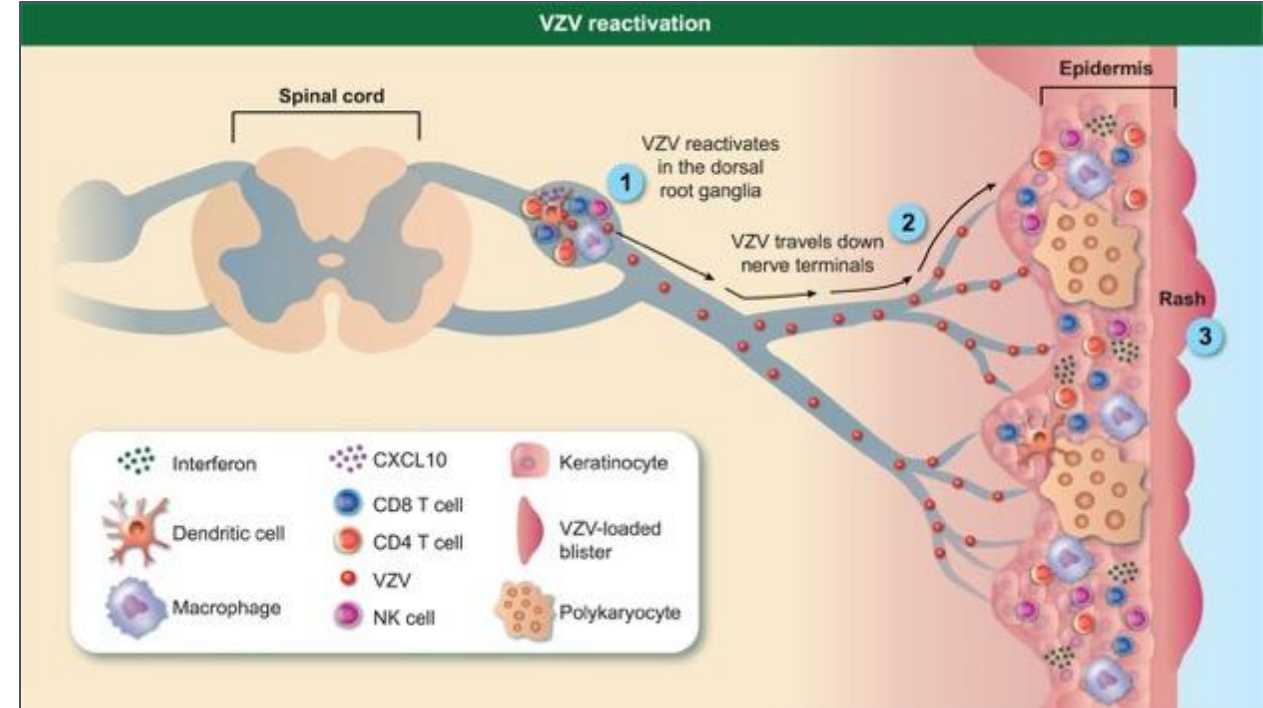
Dr. Öğr. Üyesi Aysun BENLİ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

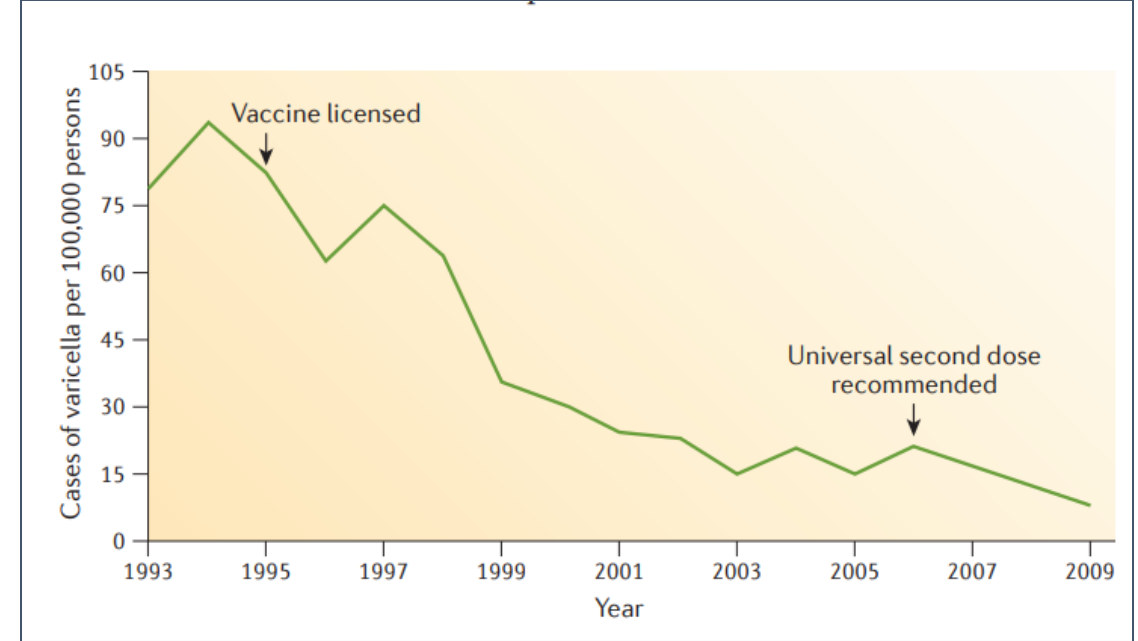
VZV

- **Varisella zoster virusu (VZV),**
 - *Herpesviridae* ailesinin bir üyesi
 - Nörotropik, DNA virusu
- Primer infeksiyon: Su çiçeği
- Kraniyal sinir, otonom ganglionlar veya dorsal kök ganglionlarında latent kalan VZV; T hücre aracılı bağışıklığın azalmasıyla
 - **İmmün yaşlanma**
 - **İmmünitinin baskılanması**
 - **Travma** ve **stres** gibi durumlarda sinirin inerve ettiği dermatomda reaktif olur
 - Herpes zoster



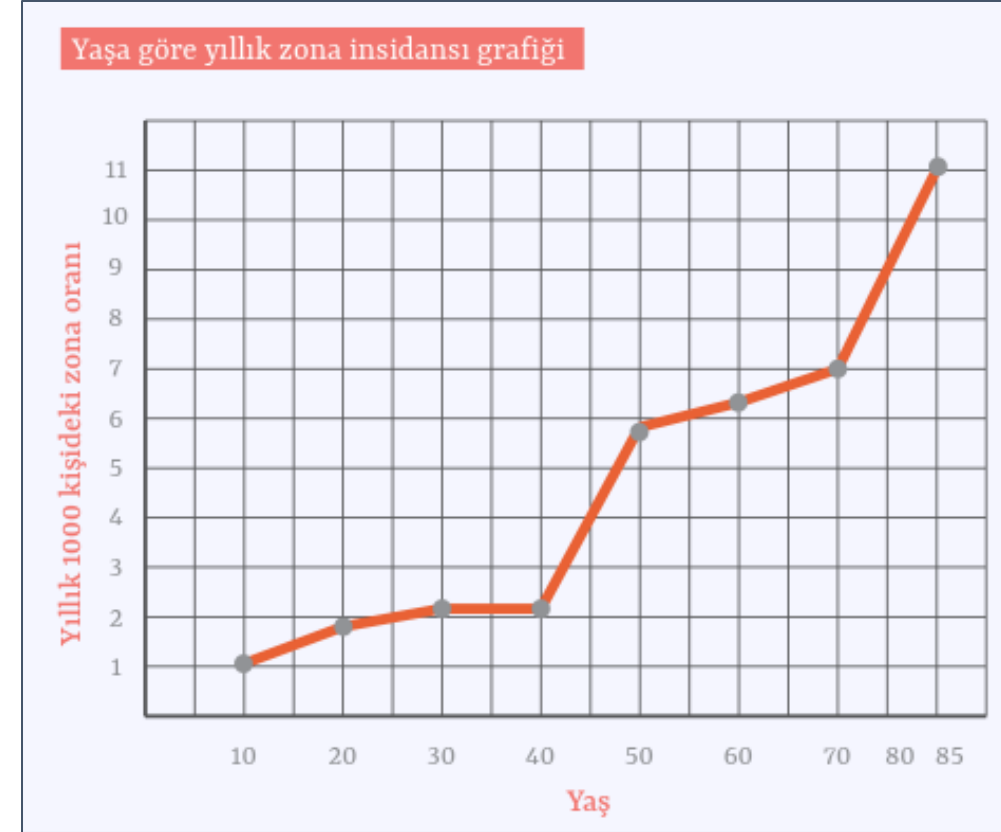
VZV - Epidemiyoloji

- VZV dünya çapında yaygındır ve bilinen bir hayvan rezervuarı yoktur
- Primer infeksiyonunun **tropikal bölgelerde** ılıman iklim bölgelerine göre **daha az yaygın** olduğuna dair kanıtlar vardır
 - Kırsal alanlarda hastalık popülasyonu kümelerinin göreceli izolasyonu
 - Diğer virusların neden olduğu infeksiyonlar yoluyla epidemiyolojik 'müdahale'
 - Yüksek ortam sıcaklığının olduğu bölgelerde virusun değişkenliği nedeniyle bulaşmanın azalması



Herpes zoster - Epidemiyoloji

- ABD’de her yıl 1 milyon üzerinde olgu
 - 3-4 olgu/1000 insan (yılda)
- **Yaşlı > Genç**
- **Kadın > Erkek**
- **Beyaz ırk > Siyah ırk**
- **İmmünokompromize hasta > Normal konak**
 - AIDS olgularında 30-50/1000 insan (yılda)



Herpes Zoster - Komplikasyonlar

- HZ sonrası komplikasyonların bildirildiği çalışmalardan oluşan sistematik bir derlemede*

Nörolojik komplikasyonlar (n=110)

Oküler (n=48)

Kutanöz (n=38)

Viseral (n=6)

- Komplikasyonlar sıklıkla **immünokompromize hastalarda** görülmüştür

* *Giannelos N. Infect Dis Ther. 2024 Jul;13(7):1461-1486.*

** *Di Luzio PU, J Infect 1999;38:116–120*

Table 2: Complications of herpes zoster in Italian clinical practice³

Incidence of zoster-related complications (%)		Total (n=1401)
Overall		26.1
By gender:	Male	26.1
	Female	27.3
By age (years):	<35	8.9
	35–44	14.9
	45–54	23.9
	55–64	22.1
	≥65	35.1
Individual complication rates:		
Post-herpetic neuralgia ^a		19.6
Ocular complications		5.7
Facial palsy		0.6
Others		2.1

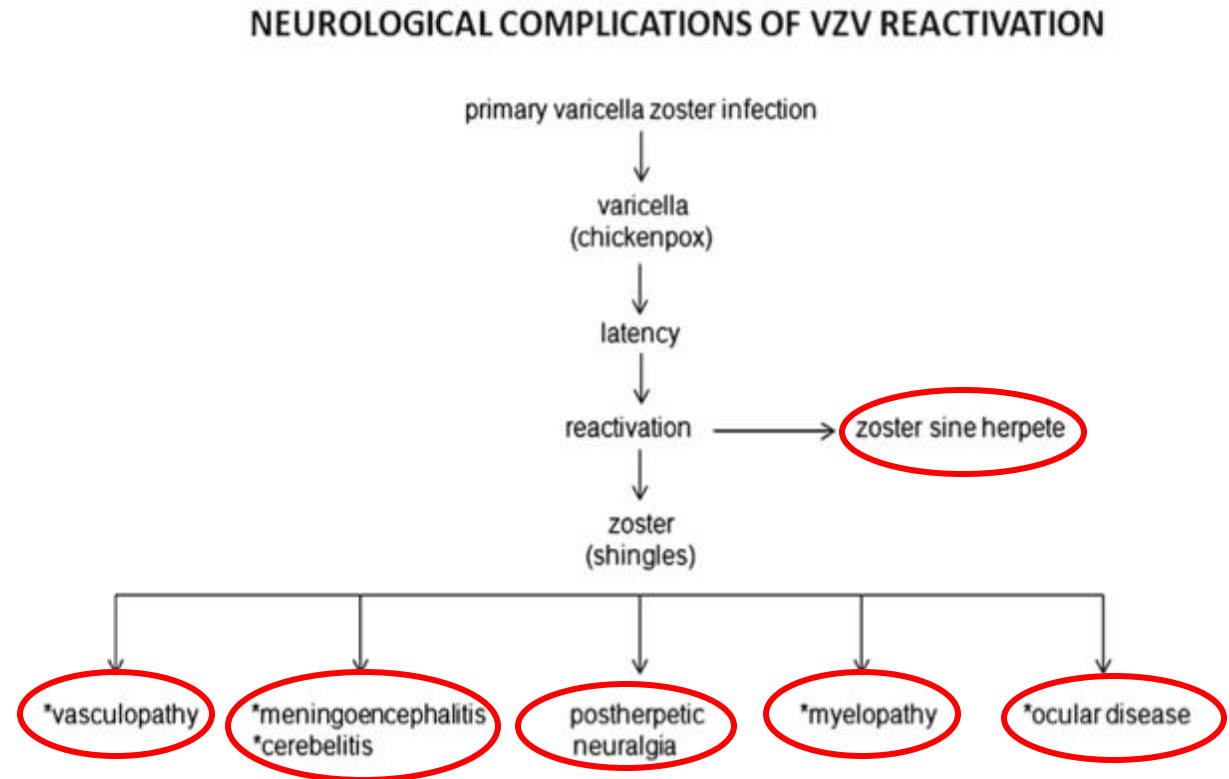
^aDefined as pain lasting at least 30 days after the onset of skin lesions

Nörolojik komplikasyonlar

Primez VZV infeksiyonunun nörolojik komplikasyonları:

- Serebellar ataksi
- Transvers myelit
- Reye sendromu

VZV reaktivasyonunun nörolojik komplikasyonları:



*may occur without rash

Nörolojik Komplikasyonlar

- Nörolojik komplikasyonlar **akut hastalık evresinde** ya da döküntüler kaybolduktan **haftalar, aylar sonrasında** görülebilir
- Zoster parezisi
- Post-herpetik nevralji
- VZV meningoensefaliti
- VZV vaskülopatisi
- VZV ve temporal arterit
- VZV ilişkili oküler hastalıklar
 - Stromal keratit
 - Akut retinal nekroz
 - Progresif dış retina nekrozu

Post-herpetik nevralji

- Zonanın en sık görülen nörolojik komplikasyonu
 - HZ sonrası **3 aydan fazla** süren dermatomal yerleşimli ağrı
 - Çok şiddetli olabilir, intihar giriřimi!
- **Şiddetli veya yaygın zona döküntüsü**
Prodrom varlığı
İleri yaş (>60 yaşta %40)
Kadın cinsiyet
Trigeminal tutulumda daha sık görüldüğü gösterilmiştir
- **Tedavi:**
 - TCAs, gabapentin ve pregabalin, topikal lidokain bantlar
 - Opioidler, tramadol, kapsaisin krem, 8 % kapsaisin bantlar
 - Tedaviye refrakter olanlarda: Kortikosteroidler, TENS

Post-herpetik nevralji - patogenezi

- Gangliyon veya omurilik nöronlarının **uyarılabilirliğinin değişmesi**
- Ganglionlarda **persiste eden aktif VZV infeksiyonu** (uzun süre antiviral tedavi?)
- Ganglionlarda **diffüz ve kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu** (ganglionit)
- PHN'si olan hastalardan izole edilen VZV'nin fare nöroblastom hücrelerinde **voltaj bağımlı iyon kanallarındaki sodyum akışını önemli ölçüde artırdığı** gösterilmiş
 - Bazı VZV suşlarının voltaj bağımlı sodyum kanallarını değiştirerek PHN'ye yol açabileceği
 - PHN'nin zonaya neden olan belirli VZV suşlarına atfedilebileceğini düşündürmektedir

Watson CP, Pain 46, 195–199 (1991).

Lai J, Toxicol. 44, 371–397 (2004).

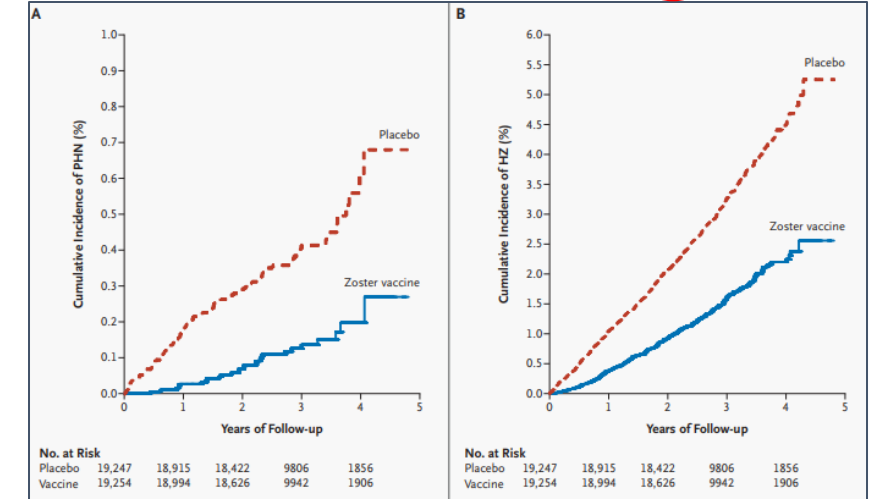
Kennedy PG, PLoS ONE 8, e51570 (2013).

Post-herpetik nevralji – Zona aşısı

- Canlı bir aşı olan **Zostavax**'ın, plasebo kontrollü çift kör çalışmasında *
 - Aşılanan bireylerde **zona insidansında** %61.1, 60-69 yaş grubunda ise %65.5 **azalma** oldu
 - Aşılanan bireylerde **PHN'nin genel insidansı** %66.5 oranında **azaldı**
 - Aşılama, zona geliştiren bireylerde PHN insidansını %31'den fazla azalttı (özellikle >70 yaş)
 - Bağışıklık sistemi zayıflamış ve çok yaşlı (>85 yaş) bireylerde zona ve PHN'yi önlemedeki rolü net değil
- Rekombinan bir aşı olan **Shingrix**'in hem adaptif hücresel bağışıklığı hem de VZV'ye karşı doğuştan gelen bağışıklığı desteklediği gösterilmiştir
 - **Sağlıklı bireylerde ve >70 yaş kişilerde zoster ve PHN insidansını azalttığı** gösterildi (%90) **

Table 3. Effect of Zoster Vaccine on the Incidence of Postherpetic Neuralgia in the Modified Intention-to-Treat Population.*

Variable	Vaccine Group			Placebo Group			VE _{PHN} (95% CI)
	No. of Confirmed Cases of Herpes Zoster with PHN	No. of Subjects	Incidence per 1000 Person-Yr†	No. of Confirmed Cases of Herpes Zoster with PHN	No. of Subjects	Incidence per 1000 Person-Yr†	
All subjects	27	19,254	0.46	80	19,247	1.38	66.5 (47.5–79.2)‡
Age							
60–69 yr	8	10,370	0.26	23	10,356	0.74	65.7 (20.4–86.7)
≥70 yr	19	8,884	0.71	57	8,891	2.13	66.8 (43.3–81.3)
Sex							
Male	19	11,390	0.56	51	11,337	1.50	62.8 (35.9–79.3)
Female	8	7,864	0.33	29	7,910	1.22	72.6 (38.6–89.2)
Persistence of PHN among all subjects‡							
30 days	81		1.39	196		3.39	58.9 (46.6–68.7)
60 days	45		0.77	113		1.96	60.4 (43.6–72.6)
90 days	27		0.46	80		1.38	66.5 (47.5–79.2)‡
120 days	17		0.29	54		0.93	68.7 (45.2–83.0)
182 days	9		0.16	33		0.57	72.9 (42.1–88.6)



*Oxman M, N. Engl. J. Med. 2005, 352, 2271–2284.

** Cunningham AL, N. Engl. J. Med. 2016, 375, 1019–1032.

VZV Vaskülopatisi

- **Serebral arterlerde** görülen VZV reaktivasyonunun ciddi bir komplikasyonudur
- Klinik:
 - Baş ağrısı, mental durumda değişiklik, fokal nörolojik defisitler
 - İskemik ya da hemorajik inme
 - Spinal kord infarktı
- **İnme riski** HZ sonrası **ilk bir yılda** yüksektir
- **Oftalmik zona sonrası** görülme insidansı 5 kat daha fazladır
- **İmmünokompromize hastalarda, disemine HZ olgularında** görülme sıklığı artar
- Pediatrik iskemik arteriyopatilerin de 1/3'ü VZV ile ilişkilidir

Grose C, Pediatr. Infect. Dis. J.2010: 29, 868–869

Lin HC, Neurology 2010: 74, 792–797

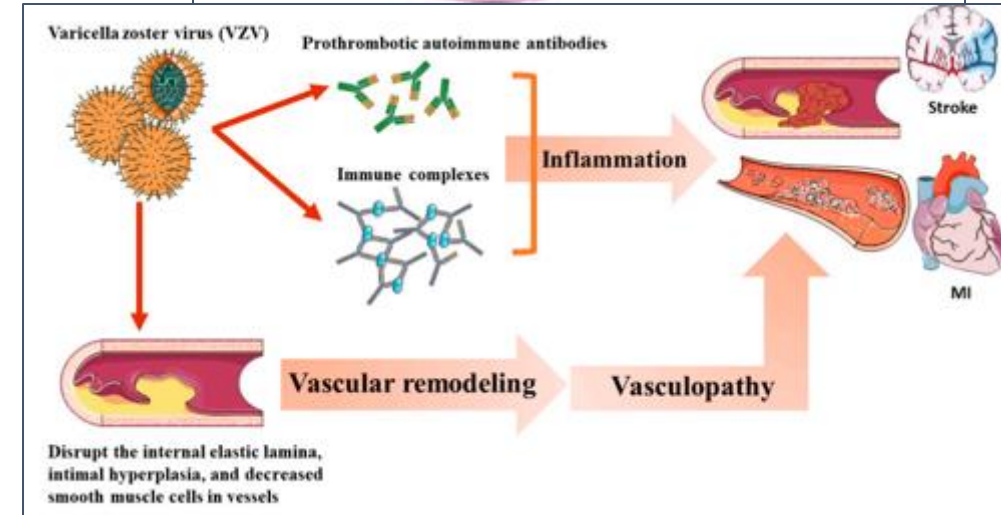
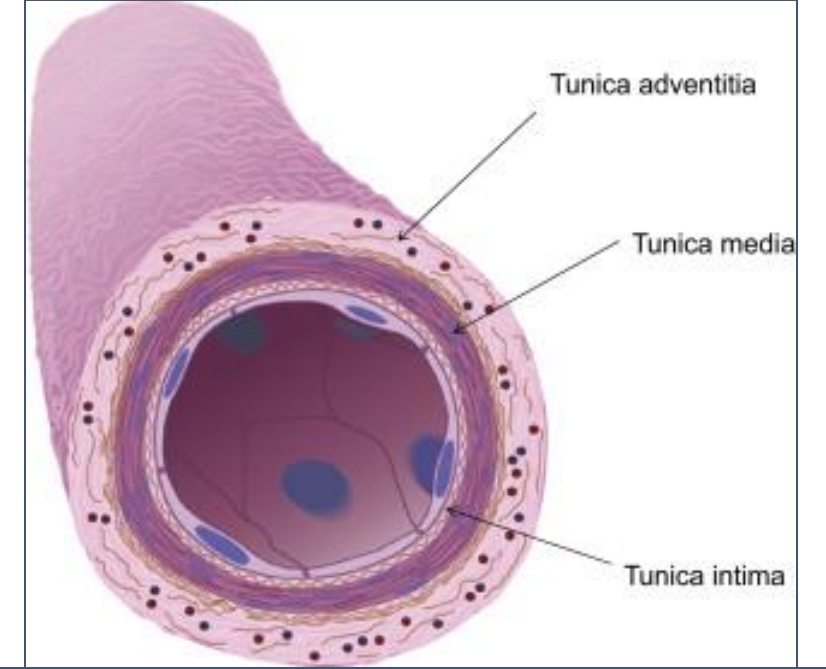
Circulation. 2009;119:1417–23.

Nagel MA Neurology 77,364–370 (2011).

VZV Vaskülopatisi – patogenez

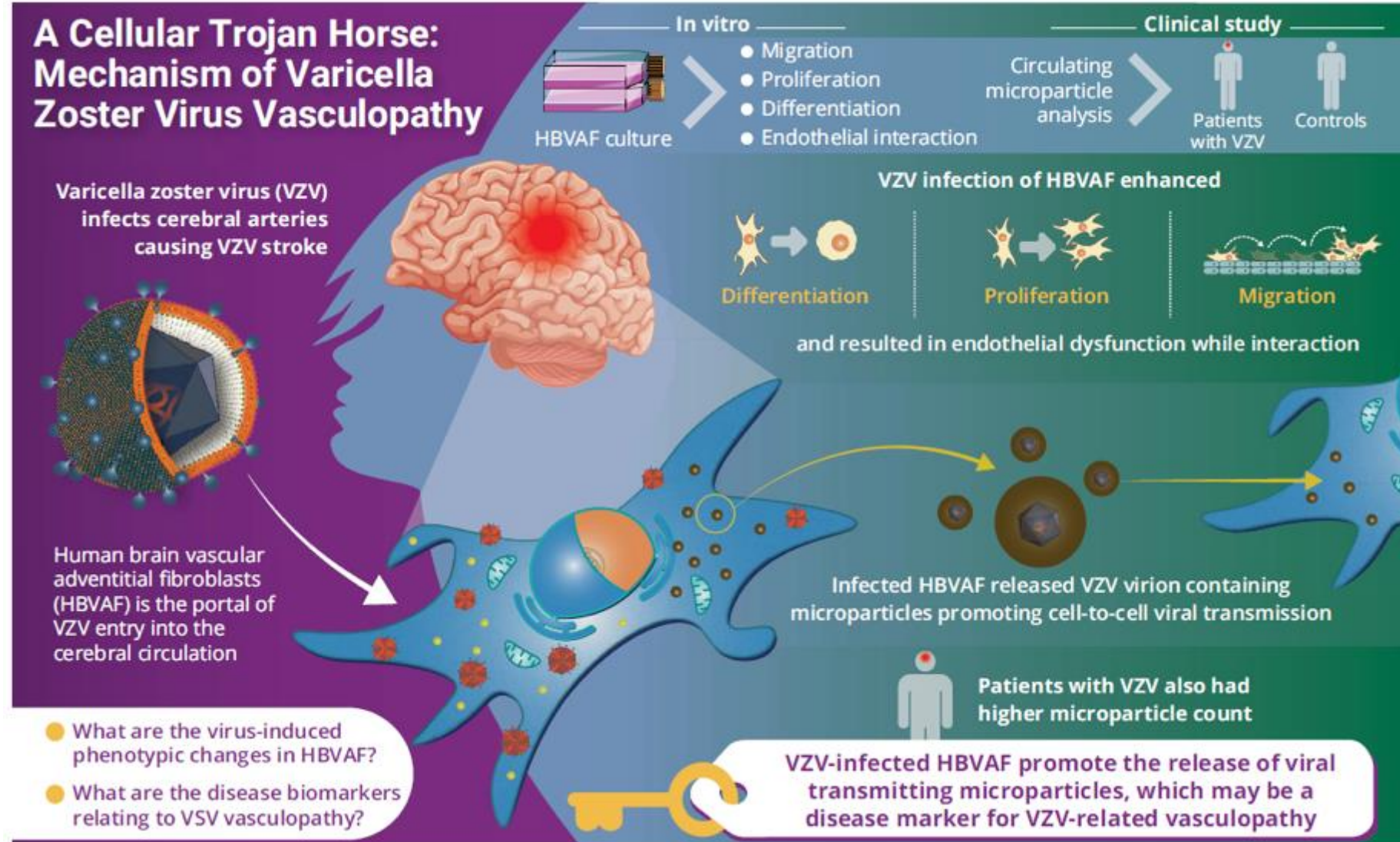
Vaskülopati patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, VZV ile infekte olmuş arterlerde yapılan immünohistokimyasal çalışmalar, BOS analizi ve insan vasküler hücrelerinin analizi olası bir model sağlar

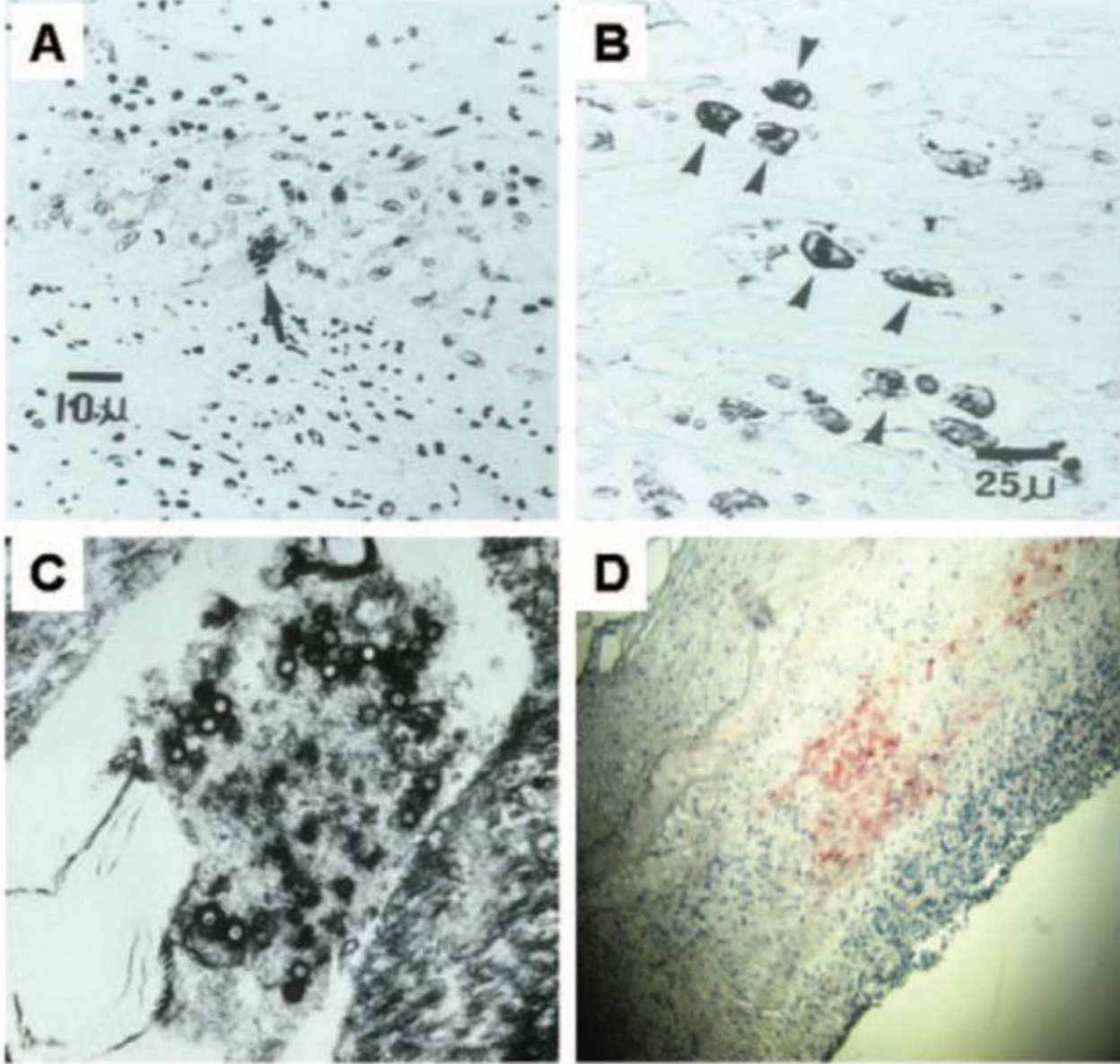
- VZV, intrakraniyal arterlerin en dışındaki **adventisya tabakasında** sonlanan sinir lifleri boyunca ilerler ve buradaki **fibroblastlar** hastalığın erken döneminde nötrofilleri, T hücrelerini ve makrofajları içeren **güçlü bir inflammatuar yanıt ortaya çıkarır**
- VZV ile infekte olmuş hücreler, **ekstraselüler matriksi parçalayan** ve arteriyel zayıflama-diseksiyona, anevrizma oluşumuna, kalınlaşmış intimada fibroblastların birikimine ve oklüzyona yol açan **matriks metalloproteinazları** üretir



HBVAF: Human brain adventitial vascular fibroblasts

- VZV ile infekte HBVAF 'ler vasküler 'yeniden yapılanma'yı teşvik eder
- Bu durum **apoptotik mikropartiküllerin** salınımıyla gerçekleşir
 - VZV vaskülopatisi belirteci
- Hücreden hücreye viral transmisyon





Elektron mikroskopisinde infekte serebral arterlerde:

- Çok çekirdekli dev hücreler
- Cowdry A inklüzyon cisimcikleri (çekirdekte viral DNA ve proteinler)
- Herpesvirus partikülleri
- VZV DNA
- VZV antijeni

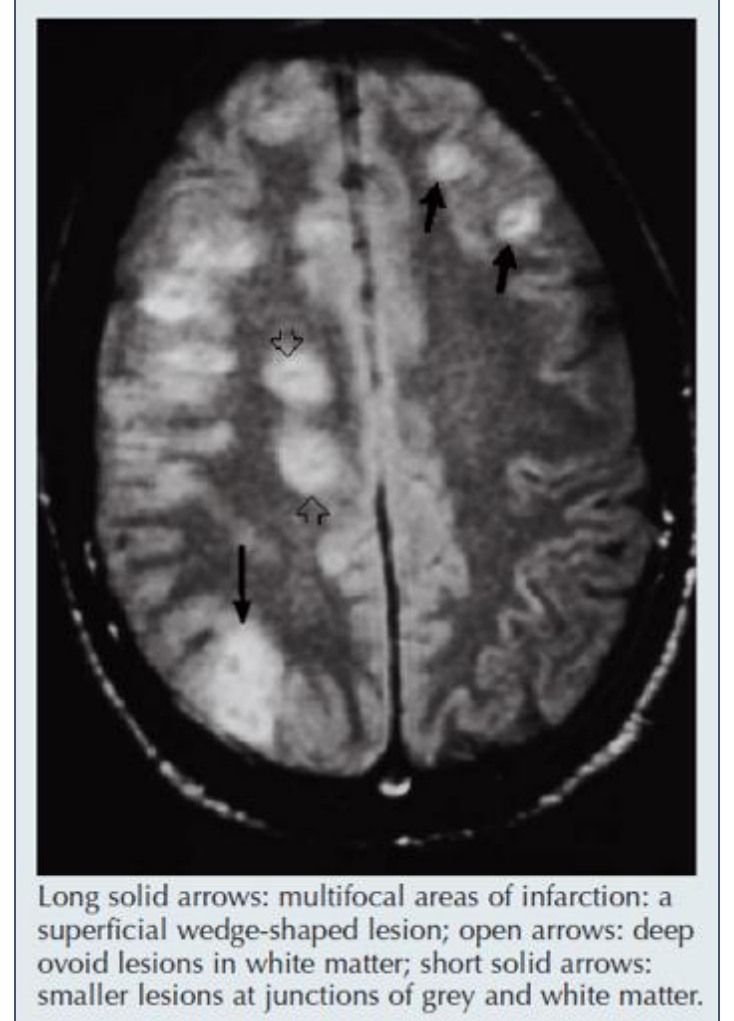
VZV Vaskülopatisi - Tanı

- BOS'ta VZV DNA (çoğu uzamış vakalardır, pozitiflik %30 oranında)
- Serum veya BOS'ta anti-VZV IgM veya IgG tespiti
- Serum VZV-IgG titrelerinde 4 kat artış
- BOS'ta anti-VZV IgG için **antikor indeksi** hesaplanmalıdır
 - Albümin ve total IgG gibi değerler için, serum/BOS oranı genellikle 100:1'den fazladır
 - VZV ilişkili nörolojik hastalıklarda, albümin veya total IgG oranlarına kıyasla anti-VZV IgG antikor oranının azaldığı görülür
- VZV vaskülopatisi tanısında, **intratekal sentez ile BOS'ta anti-VZV IgG antikorunun tespiti BOS'ta VZV DNA'nın tespitinden üstündür**

The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features

M A Nagel¹, R J Cohrs, R Mahalingam, M C Wellish, B Forghani, A Schiller, J E Safdieh, E Kamenkovich, L W Ostrow, M Levy, B Greenberg, A N Russman, I Katzan, C J Gardner, M Häusler, R Nau, T Saraya, H Wada, H Goto, M de Martino, M Ueno, W D Brown, C Terborg, D H Gilden

- Virolojik olarak doğrulanmış 30 VZV vaskülopatisi olan hastada
 - Lezyonlar MR'da sıklıkla **gri-ak madde bileşkesinde** izlenmiş,
 - Hastaların 2/3'ünden fazlasında MR anjiyografide fokal arteriyal stenoz ve oklüzyon
 - Olguların yarısında hem büyük hem küçük arterler etkilenmiş, %37'de küçük arterler, %13'ünde sadece büyük arterler
 - Olguların **1/3'ünde öncesinde zona döküntüsü yok**
 - Olguların **1/3'ünde BOS'ta pleositoz yok**
 - Semptom ve bulgular **zonadan aylar sonra** ortaya çıkabiliyor
 - **Tedavi:** 3 x 10-15mg/kg İV asiklovir (10-14 gün)
1x1mg/kg İV prednizolon (5-7 gün)





Stroke risk after varicella-zoster virus infection: a systematic review and meta-analysis

Ping Lu¹ · Lingyun Cui¹ · Xinghu Zhang¹ 

- Önceki çalışmalar HZ'nin inme riski üzerinde durmuş ancak zamanla bu risk arasındaki değişime değinilmemiştir
- 2000-2022 yıllarında 27 çalışma dahil edilmiş
- Çalışmaların örneklem büyüklüğü: 2632 - 1.5 milyon kişi
- **HZ sonrası inme riski artmakta ancak bunun zamanla azaldığı gösterilmiş**
- **HZO sonrası, maks. rölatif risk 2.26 (%95 CI, 1.35-3.78)**
- **40 yaş civarında, maks. rölatif risk 2.53 (%95 CI, 1.59-4.02)**

> Mil Med. 2019 Mar 1;184(Suppl 1):126-132. doi: 10.1093/milmed/usy343.

An Association Between Herpes Zoster Vaccination and Stroke Reduction Among Elderly Individuals

John S Klaric ¹, Thomas A Beltran ¹, Bruce M McClenathan ²

- Katılımcıların HZ aşılama ve inme geçirme bilgilerinden oluşan anket çalışması
- 2014 yılı, **50-79 yaş aralığındaki 265.568 yetişkin**
- Demografik özellikler, VKİ ve koroner arter hastalığı için düzeltilmiş çok değişkenli regresyon analizi sonrası
 - HZ aşısı olan bireylerin aşı olmayanlara göre inme bildirme riski daha düşük (**HR = 1.73**)
- Yaş gruplarının analizinde , 65-69 yaş grubunda HZ aşısı uygulananlarda bildirilen inmenin aşılanmayanlara göre %50 daha az (**aOR = 1.51; 99% CI: 1.21-1.88**)
- HZ aşısının bu olumlu katkısı beyaz ırkta mevcutken (**aOR = 1.6, 95%CI: 1.4-2.0**), Afriko-Amerikan ve Hispaniklerde mevcut değildi
- Çalışmanın kısıtlılıkları:
 - Aşı sonrası hastaların uzun süre takip edilememesi
 - İnme ile aşılama arasındaki sürenin bu çalışmada belirtilmemiş olması

Dev hücreli arterit

- Dev hücreli arterit (DHA):
 - Sıklıkla baş ağrısı ve ani geri dönüşümsüz körlük görülebilen ciddi bir tablodur
 - Karotis arterlerin kraniyal dallarının tutulumu yaygındır ve kolay erişimi nedeniyle histopatolojik tanı için temporal arter biyopsisi yapılır

Gilden ve ark. tarafından yapılan heyecan verici bir çalışmada:

- DHA hastalarının temporal arterlerinde VZV antijeni, VZV DNA saptanmış
- 50 yaş üstü sağlıklı bireylerden ve arteritli hasta **temporal arter biyopsilerinde VZV antijeni** araştırılmış:
 - Temporal arteritli 82 hastanın 61'inde (**%74**)
 - Normal temporal arterlerde bu oran 13'te 1'dir (**%8**)
- Formalin fiksasyonuna rağmen DHA pozitif ve VZV antijen pozitif temporal arterlerin **%40'ının VZV DNA içerdiği**,
- Bu bulgular antiviral tedavinin dev hücreli arteritli hastalarda kortikosteroidlere ek fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir, optimal tedavi?

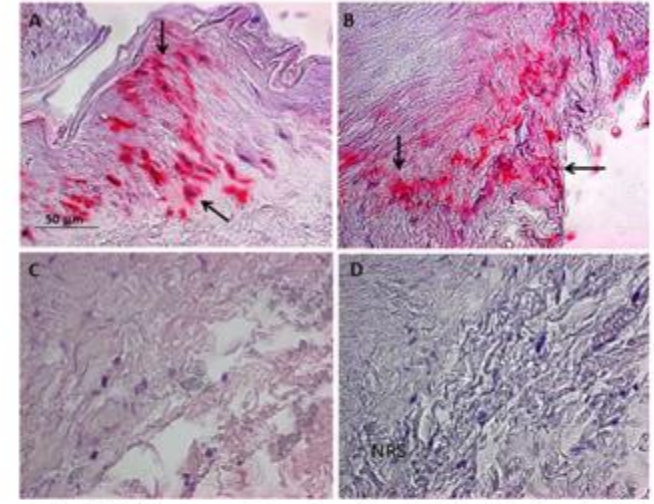
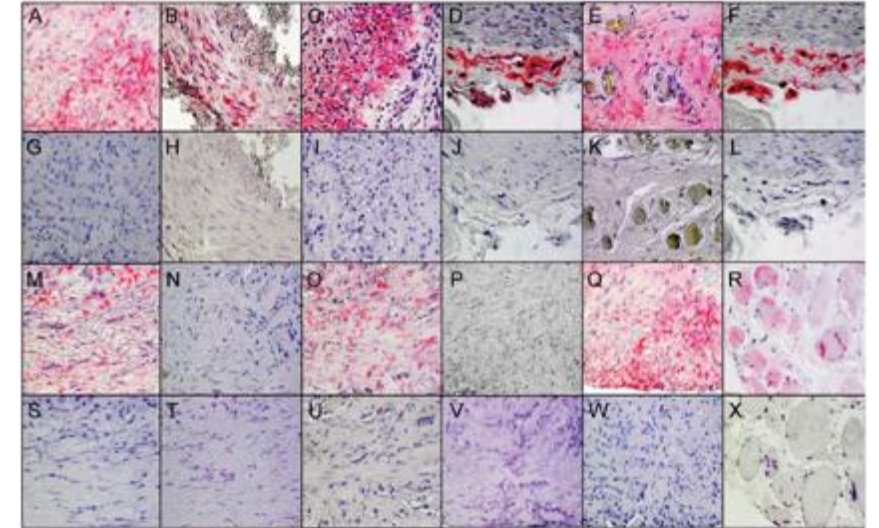


Fig. 4. Varicella zoster virus (VZV) in the temporal artery of a patient with VZV multifocal vasculopathy. (A) Positive control cadaveric cerebral artery 14 days after VZV infection in vitro (pink color, arrows). (B) Note VZV antigen in the adventitia of the temporal artery after staining with anti-VZV antibody (pink color, arrows), but not after staining adjacent sections with anti-HSV-1 antibody (C) or normal rabbit serum (D). Magnification 200X. (Reproduced from Mathias et al. [75]; copyright 2013, Elsevier; with permission).

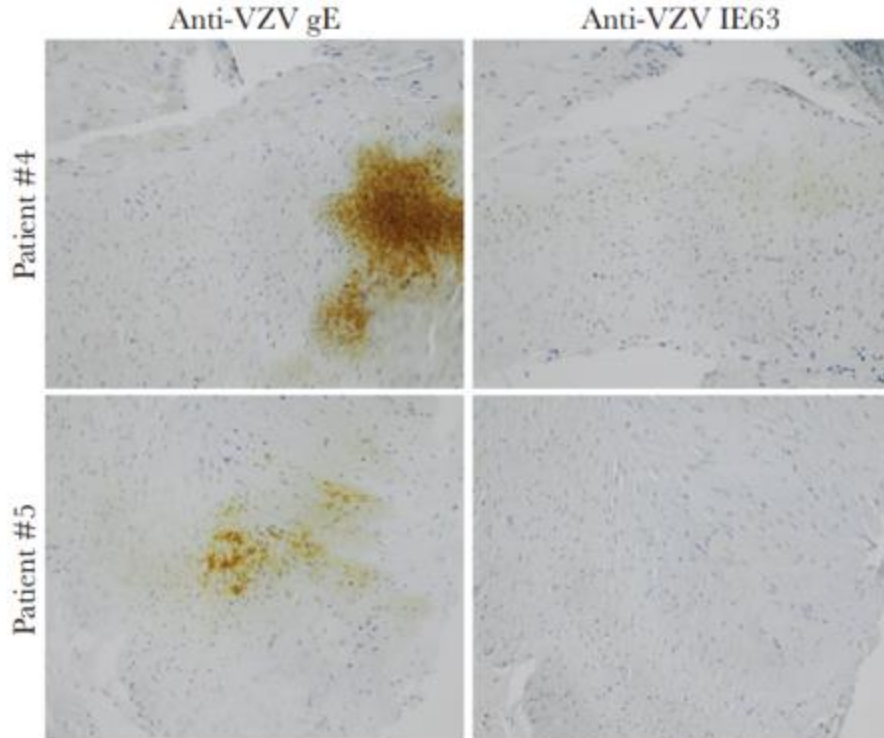
Figure 1 VZV antigen in temporal arteries pathologically positive for GCA and in skeletal muscle adjacent to the infected temporal artery



BRIEF REPORT

No Evidence of Varicella-Zoster Virus Infection in Temporal Artery Biopsies of Anterior Ischemic Optic Neuropathy Patients With and Without Giant Cell Arteritis

Robert M. Verdijk,^{1,2} Werner J. D. Ouwendijk,³ Robert W. A. M. Kuijpers,^{4,5,6} and Georges M. G. M. Verjans³



- VZV'nin temporal arterit patogenezine katkıda bulunduğu hipotezini test etmek için, DHA'lı 14 hastanın da dahil olduğu 38 iskemik optik nöropati hastasının temporal arter biyopsi materyalleri incelenmiş
- **VZV antijen boyaması, VZV-IgE için en az 2 seri kesitte boyanma ve daha sonra ardışık kesitlerde VZV-IE63 ile doğrulanmışsa pozitif kabul edilmiş**
- 4/38 biyopsi materyali VZV-IgE boyanmış, ancak bitişik kesitlerde VZV-IE63 boyanmadığı ve VZV PCR pozitifliği olmadığından ilişki kurulamamış
- Birden fazla laboratuvar da aynı malzeme ve yöntemle çalışmaların yapıldıktan sonra kanıtların elde edilmesi gerektiğini savunuyorlar

Dev hücreli arterit

- Başka bir çalışmada temporal arterlerde antikor çapraz reaksiyonu nedeniyle VZV antijenlerinin **yanlış pozitif** immünohistokimyasal tespiti sorunu vurgulanmış
- VZV reaktivasyonu bu inflamatuvar sürecinin bir sonucu olarak da gerçekleşiyor olabilir
- **VZV'nin doğrudan DHA'ya neden olup olmadığı konusunda pozitif bulgular yeniden üretilemediğinden hala belirsizlikler mevcut**

VZV menenjit, meningoensefalit, meningoradikülit ve serebelliti

- VZV vaskülopatisinde olduğu gibi VZV reaktivasyonunun bu nörolojik komplikasyonları döküntü olmadan da ortaya çıkabilir
- **Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda (AIDS) daha şiddetli olabilir**
- BOS'ta pleositoz, VZV DNA ve anti-VZV antikorunun saptanması, klinik ve radyolojik bulgularla tanı konur
- Ensefalitte multifokal ak madde lezyonları, küçük damar vaskülit ve demyelinizasyon
- VZV myelopatisi, duyuşal defisitler ve sfinkter sorunlarıyla birlikte veya onlarsız paraparezi

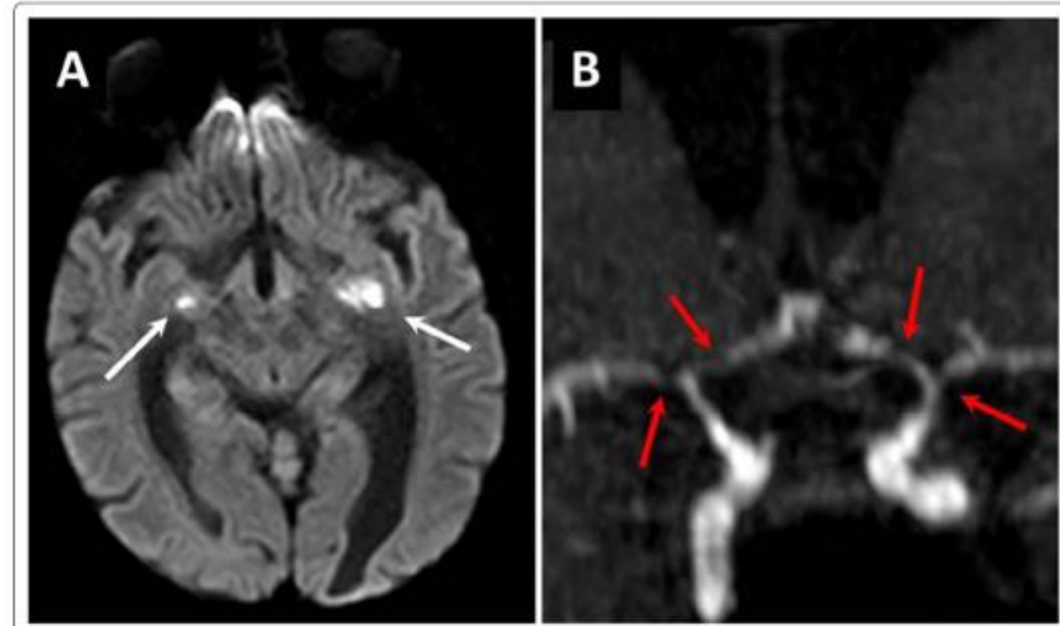


Fig. 1 Imaging characteristics of VZV encephalitis and vasculitis from brain MRI. **A** 18-year-old man was admitted to the ICU for fever, headaches and altered consciousness. He underwent a second kidney transplantation 2 years ago. The onset of neurologic symptoms started 2 days before ICU admission and invasive mechanical ventilation was implemented at day 2 for coma. The lumbar puncture revealed acute lymphocytic meningitis and the PCR for VZV was positive. Brain MRI showed multiple recent ischemic lesions of the brain parenchyma (**A**: white arrows) and vasculitis with multiple stenosis of the circle of Willis arteries (**B**: red arrows). He was treated with intravenous acyclovir 10 mg/kg/8 h and steroids (methylprednisolone 1 mg/kg). He recovered gradually and was extubated after 4 days of invasive mechanical ventilation. The patient was ultimately discharged alive 8 days after ICU admission.

Yaş / cinsiyet	Semptom / Bulgu	MSS tutulumu	BOS hücre sayımı/mm ³	BOS/Kan glukozu (mg/dl)	BOS proteini (mg/dl)	BOS laktatı (mmol/l) (üst sınır 2.4)	Tedavi
59 / E	Baş ağrısı, bulantı-kusma, torakal dermatomda birkaç adet veziküler döküntü	Menenjit	688 lenfosit, 40 PNL	48/95	157	3	21 gün İV asiklovir
24 / K	Baş ağrısı, bulantı-kusma, halüsinasyon, bilinç bulanıklığı, papilödem, sol bacakta birkaç adet veziküler döküntü	Meningoensefalit	595 lenfosit, 10 PNL	52/91	65	2.1	21 gün İV asiklovir
21 / K	Baş ağrısı, bulantı-kusma, ense sertliği, papilödem, döküntü yok	Menenjit	740 lenfosit, 64 PNL	46/86	131	2.8	14 gün İV asiklovir, 7 gün oral valasiklovir

- Bilinen ek hastalık yok
- Öncesinde başka viral infeksiyon geçirme öyküsü yok, ateş yok
- BOS menenjit panelinde VZV PCR (+)
- Kraniyal görüntüleme normal

CASE REPORT

Open Access

Clinical features of aseptic meningitis with varicella zoster virus infection diagnosed by next-generation sequencing: case reports



Lanlan Chen^{1†}, Yao Xu^{1†}, Chunfeng Liu², Hong Huang³, Xingxing Zhong¹, Cancan Ma¹, Haina Zhao¹ and Yingzhu Chen^{1*} 

Abstract

Background: The aseptic meningitis caused by varicella zoster virus (VZV) reactivation was less described in the literature, most of which were detected by means of polymerase chain reaction. The authors presented 4 adult immunocompetent patients with acute aseptic meningitis with VZV infection diagnosed by next-generation sequencing (NGS).

Case presentation: Four patients were admitted to the hospital with headache and fever between March 2018 and August 2019. The median ages were 37 years (range 22–52 years). The median symptoms onset to clinic time was 3.5 days (range 3–6 days). Two patients had signs of meningeal irritation. Rash occurred after the meningitis symptoms in 1 patient (time from meningitis symptoms to rash, 2 days). No other sign or symptom was reported. The brain Magnetic resonance imaging and electroencephalography were normal in all patients. Cerebrospinal fluid (CSF) samples were obtained at a median of 4 days (range 3–7 days) from the meningitis symptoms onset. Opening pressure of lumbar puncture after admission were high in these cases (median 256 mm H₂O; range 165–400 mm H₂O). White blood cell counts and protein levels were significantly elevated in CSF samples (median $317 \times 10^6/L$, range $147\text{--}478 \times 10^6/L$; median 1.41 g/L, range 0.57–1.79 g/L). The cytology of CSF demonstrated a lymphocytic pleocytosis, and most multinuclear cells. The culture of CSF was negative for all 4 cases, while T-cell spot test was positive for 2 cases, who were administrated with anti-tuberculosis treatment for suspicious tuberculous meningitis. NGS of CSF (the Vision Medical Research Institute) detected specific sequences of VZV in the 4 cases within 72 h after admission. The inappropriate treatment were stopped while acyclovir were continued intravenously for 10–14 days. All patients recovered completely.

Conclusions: VZV is an infectious agent that causes aseptic meningitis in immunocompetent adults and could not be accompanied by skin manifestations. The NGS of CSF is a rapid detection for the identification and differentiation of meningitis in patients, which is of great importance for providing the rapid and accurate diagnosis and the targeted antimicrobial therapy for central nervous system infection.

Keywords: Next-generation sequencing, Varicella zoster virus, Cerebrospinal fluid, Aseptic meningitis, Case report

Our hypothesis was that high-dose IV acyclovir, which induces a longer hospital stay and frequent renal side effects [20, 21], might not be necessary in these patients, as described for herpes simplex (HSV) type 2 meningitis [22].

New Insights Into the Therapeutic Management of Varicella Zoster Virus Meningitis: A Series of 123 Polymerase Chain Reaction–Confirmed Cases

Marie Dulin,^{1,2} Sylvie Chevet,² Maud Salmona,³ Hervé Jacquier,^{4,5} Béatrice Bercot,^{4,5} Jean-Michel Molina,¹ David Lebeaux,¹ and Anne-Lise Munier¹

¹Department of Infectious Diseases, Saint Louis-Lariboisière Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Cité, Paris, France, ²Biostatistics Department, Saint Louis Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Cité, Paris, France, ³Laboratory of Virology, Saint Louis-Lariboisière-Fernand-Widal Hospital Group, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Cité, Paris, France, and ⁴Laboratory of Microbiology, Saint Louis-Lariboisière-Fernand-Widal Hospital Group, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Cité, Paris, France

Background. Varicella zoster virus (VZV) can reactivate and cause meningitis, but few studies have distinguished it from meningoencephalitis regarding treatment recommendations.

The objective of this study was to assess the outcomes of a large series of patients with VZV meningitis according to their therapeutic management.

Methods. We conducted a bicentric retrospective cohort study, in Paris, France, including all adult patients with a cerebrospinal fluid sample positive for VZV by polymerase chain reaction between April 2014 and June 2022. We distinguished meningitis from encephalitis according to the International Encephalitis Consortium criteria. Unfavorable outcome was defined as mortality or functional sequelae defined by a loss of 2 points on the modified Rankin Scale.

Results. We included 123 patients with meningitis. Among them, 14% received no antivirals, while 20% were treated with oral valacyclovir alone, 41% with a short course of intravenous (IV) acyclovir before switch to valacyclovir, and 25% with a long course of IV acyclovir. Outcomes were favorable regardless of antiviral regimen. In multivariate analysis, only age, underlying immunosuppression, and cranial radiculitis appear to be predictive factors for longer IV therapy, based on the Akaike information criterion.

Conclusions. In this study, patients with VZV meningitis had a good outcome, with no evidence of any impact of the treatment strategy. However, further studies are needed to support the possibility of milder treatment in immunocompetent patients, avoiding cost and side effects of IV acyclovir.

%14 antiviral tedavi almamış
%20 oral valasiklovir
%41 kısa süreli İV asiklovir
%25 uzun süreli İV asiklovir

Table 3. Characteristics, Management, and Outcomes of Varicella Zoster Virus Meningitis According to Antiviral Regimen

Demographics	All VZV Meningitis (n = 123)	Acyclovir ≥7 d (n = 31)	Acyclovir <7 d (n = 51)	Valacyclovir Only (n = 24)	No Antivirals (n = 17)	P Value
Age, y	36 (27–54)	53 (38–61)	30 (24–37)	33 (28–45)	36 (29–56)	.0004
mRS before admission	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	.13
Immunosuppression						
Immunosuppressive condition ^a	17/123 (14)	10/31 (32)	5/51 (10)	2/24 (8.3)	0/17 (0)	.008
Clinical presentation						
Cranial nerve involvement	13/123 (10)	9/31 (29)	3/51 (5.7)	1/24 (4.2)	0/17 (0)	.004
Herpes zoster	53/123 (43)	15/31 (48)	21/51 (41)	15/24 (63)	2/17 (12)	.010
Biological analysis						
CRP >5 mg/L	18/122 (15)	9/31 (29)	6/51 (12)	3/24 (13)	0/16 (0)	.026
Protein in CSF, g/L	1.1 (0.7–1.6)	1.07 (0.6–1.8)	0.95 (0.6–1.4)	0.98 (0.8–1.3)	1.44 (0.8–1.6)	.42
Brain imaging						
Brain MRI performed	44/123 (36)	22/31 (71)	13/51 (25)	5/24 (21)	4/17 (24)	.0001
Abnormalities on MRI	8/44 (18)	6/22 (27)	2/13 (15)	0/5 (0)	0/4 (0)	.59
Management						
Hospitalization	91/123 (74)	31/31 (100)	51/51 (100)	3/24 (13)	6/17 (35)	.0001
Hospital LOS, d	6 (4–9)	10 (8–14)	4 (3–6)	0 (0–0)	0 (0–2)	.0001
Outcomes						
Unfavorable outcome	5/123 (4)	2/31 (6.5)	3/51 (5.9)	0/24 (0)	0/17 (0)	.64
Death ^b	3/123 (2.4)	1/31 (3.2)	2/51 (3.9)	0/24 (0)	0/17 (0)	1.00
mRS delta ≥2	2/123 (1.6)	1/31 (3.2)	1/51 (1.9)	0/24 (0)	0/17 (0)	.86
Acute kidney injury ^c	15/123 (12)	7/31 (23)	8/51 (16)	0/24 (0)	0/17 (0)	.015

In conclusion, our study seems to support the idea that VZV meningitis is a milder complication than other VZV-related CNS involvements and thus may benefit from a milder treatment.

Zoster parezisi

- Zoster döküntüsünden yaklaşık 2 hafta sonra gelişse de daha uzun süre sonra da görülebilir
- MR görüntülemesinde ilgili spinal seviyede ön ve arka sinir köklerinin tutulduğu görülür
- **Dermatomal döküntü ile motor güçsüzlük arasında genellikle bir korelasyon** olur, uyumsuzluk olması halinde EMG'de gösterilecek değişiklikler önemlidir
 - **Servikal dermatom** → kolda güçsüzlük, diyafram paralizisi
 - **Torakal dermatom** → karın kas güçsüzlüğü ve herniasyon
 - **Lomber ve sakral dermatom** → bacaklarda güçsüzlük
 - **Sakral dermatom** → üriner retansiyon
- Kanıta dayalı tedavi çok azdır, ancak 10-14 günlük İV asiklovir ve en az bir haftalık kortikosteroid tedavisiyle izlenmesi önerilmektedir
 - Hastaların %55-67 oranında tam iyileştiği gösterilmiştir

Zoster sine herpete

- Zona döküntüsü olmadan **dermatomal yerleşimli radiküler ağrı** olması
- İlk olarak zona döküntüsü olan dermatom dışında da radiküler ağrısı olan hastalarda tanımlanmıştır
 - Virolojik olarak konfirme edilen olgular BOS'ta VZV DNA'nın gösterildiği olgular olmuştur
- Tedavide antiviraller ve steroidler kullanılır

Oküler Komplikasyonlar

- **Akut retinal nekroz**

- Periorbital ağrı, bulanık görme, periferden başlayan görme kaybı
- Daha hafif form, antiviral tedaviye (İV asiklovir) yanıt iyi

- **Progresif dış retina nekrozu**

- Ağrısız görme kaybı, retina dekolmanı, daralmış görme alanları ile kendini gösterir
- Olguların yarısından fazlasında **retinal tutulum bilateral** (hematojen yol)
- **AIDS** tablosundaki hastalarda ağır seyredebilir
- İntranevöz asiklovir etkili olmayabilir; intravitreal ve İV gansiklovir, foskarnet kullanılır

- Bu komplikasyonlar **oftalmik zona** ya da **disemine HZ** sonrası daha sık görülürken, döküntü olmadan da ortaya çıkabilir

**Gnann JW. J Infect Dis. 2002;186 Suppl 1:S91-8.
Franco-Paredes C. AIDS 16,1045–1049 (2002).
Moorthy RS, Br J Ophthalmol. 1997;81:189–94.*

VZV'nin demyelinizan hastalıklarla ilişkisi

- **Multipl skleroz (MS)**

- **İmmün-aracılı bir hastalıktır**, tetikleyici faktörleri açısından çeşitli araştırmalar yapılmaktadır
 - **Otoimmünite? Viral ajanlar? (EBV)**
 - MS hastalarının BOS'unda VZV DNA gösterilmiş
 - MS relapsının geçici dönemiyle sınırlı, remisyon sırasında **virus saptanmamış**
 - **Nörotropizmi** ve viral reaktivasyonun ardından gelen **uzun latent dönemleri** olması **VZV'nin MS etiyolojisine katkısı olduğu fikrini desteklemektedir**
-
- Ancak, EBV'de olduğu gibi beyin dokusunda viral gen ürünlerinin varlığına ilişkin doğrulayıcı çalışmalar henüz yok

Increased Risk of Multiple Sclerosis Following Herpes Zoster: A Nationwide, Population-Based Study

Jiunn-Horng Kang,¹ Jau-Jiuan Sheu,² Senyeong Kao,^{3,4} and Heng-Ching Lin³

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation; ²Department of Neurology, Taipei Medical University and Hospital; ³School of Health Care Administration, Taipei Medical University; and ⁴School of Public Health, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

(See the editorial commentary by Corona and Flores, on pages 177–8.)

Table 2. Crude Hazard Ratios for Multiple Sclerosis Among the Sampled Patients During the 1-Year Follow-up Starting From the Index Ambulatory Care Visit ($n = 1,262,200$)

Presence of Multiple Sclerosis	Total sample		Comparison		Herpes zoster	
	No.	%	No.	%	No.	%
1-year follow-up period						
Yes	53	.004	24	.003	29	.009
No	1,262,147	99.996	946,626	99.997	315,521	99.991
Crude HR ^a (95% CI)	–		1.00		3.63 ^c (2.11–6.23)	
Adjusted HR ^b (95% CI)	–		1.00		3.96 ^c (2.22–7.07)	

NOTE. CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

^a Crude HR was calculated by stratified Cox proportional hazard regression (stratified by age, gender, and year of index visit).

^b Adjustment for monthly income and geographic region.

^c $P < .001$.

VZV'nin nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisi

J Neurol (2013) 260:2761–2769
DOI 10.1007/s00415-013-7057-1

ORIGINAL COMMUNICATION

Cognitive impairment 3 years after neurological Varicella-zoster virus infection: a long-term case control study

Anna Grahn · Staffan Nilsson · Arto Nordlund ·
Thomas Lindén · Marie Studahl

Yeh et al. *Alzheimer's Research & Therapy* (2024) 16:180
<https://doi.org/10.1186/s13195-024-01511-x>

Alzheimer's Research &
Therapy

RESEARCH

Open Access

Herpes zoster and long-term risk of subjective
cognitive decline



SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Human herpesvirus infections and dementia or mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis

Received: 3 September 2018
Accepted: 5 March 2019
Published online: 18 March 2019

Charlotte Warren-Gash¹, Harriet J. Forbes¹, Elizabeth Williamson¹, Judith Breuer^{1,2},
Andrew C. Hayward³, Angelique Mavrodaris⁴, Basil H. Ridha^{5,6}, Martin N. Rossor^{5,6},
Sara L. Thomas¹ & Liam Smeeth¹

Incident Herpes Zoster and Risk of Dementia

A Population-Based Danish Cohort Study

Sigrun Alba Johannesdottir Schmidt, MD, PhD, Katalin Veres, MSc, Henrik Toft Sørensen, MD, PhD, DMSc, Niels Obel, MD, DMSc, and Victor W. Henderson, MD

Neurology® 2022;99:e660-e668. doi:10.1212/WNL.0000000000200709

Correspondence

Dr. Schmidt
saj@clin.au.dk

- Danimarka'da 1997-2017 yıllarında HZ ve demans arasındaki ilişki incelenmiş
- Median yaş 64, %61 kadın
- HZ geçiren hastalarda demans riskinin artmadığı, aynı şekilde Alzheimer için yapılan analizlerde de benzer olduğu
- Ancak SSS tutulumlu VZV infeksiyonunda demans riskinin yaklaşık 2 kat arttığı gösterilmiş
- Sonuçlar tanı konulamamış demans hastalarında HZ tanılarının atlanması veya antiviral ilaçların koruyucu rolü ile açıklanabilir

Incident Herpes Zoster and Risk of Dementia

There is limited evidence suggesting that herpes zoster (HZ), caused by the reactivation of the varicella-zoster virus, contributes to dementia through neuroinflammation, neural damage, and cerebral vasculopathy.



Do patients with HZ have an increased risk of developing dementia?

Danish population-based matched cohort study to determine the association between HZ and dementia in

Patients with HZ aged ≥ 40 years (n = 247,305)



Comparison cohort from the general population (n = 1,235,890)

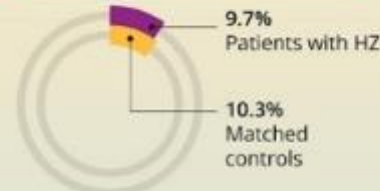


Risk of all-cause dementia

Hazard ratio (HR) in patients with HZ vs matched controls



Diagnosis of dementia based on inverse probability-weighted cumulative incidence values



Long-term risk of dementia

After 1-year follow-up



Patients with HZ are not at an increased risk of developing dementia

> J Clin Psychiatry. 2018 Jan/Feb;79(1):16m11312. doi: 10.4088/JCP.16m11312.

Herpes Zoster and Dementia: A Nationwide Population-Based Cohort Study

Vincent Chin-Hung Chen^{1 2}, Shu-I Wu^{3 4 5}, Kuo-You Huang⁶, Yao-Hsu Yang^{# 7 8 9 10},
Ting-Yu Kuo⁸, Hsin-Yi Liang^{2 11}, Kuan-Lun Huang^{# 12 13}, Michael Gossop¹⁴

- Tayvan Ulusal Sağlık Kuruluşu Veritabanı'ndan, ICD kodlarına göre HZ ve demans tanısı konan hastalar belirlenmiş (1997-2013)
- 39 205 HZ olgusu , 78 410 kontrol grubu, takip süresi 6.22 yıl, **4 204 demans**
- Bağımsız olası karıştırıcı faktörler ekarte edilerek Cox regresyon analizi yapılmış
- **HZ'de demans riskinin hafif derecede arttığı** (düzeltilmiş [HR] = 1.11; 95% CI, 1.04-1.17), **reçete edilen antiviral tedavinin demans gelişme riskini azalttığı** (HR = 0.55; 95% CI, 0.40-0.77) gösterilmiş

NARRATIVE REVIEW

Risk of dementia following herpes zoster infection among patients undertreatment versus those not: A systematic review and meta-analysis

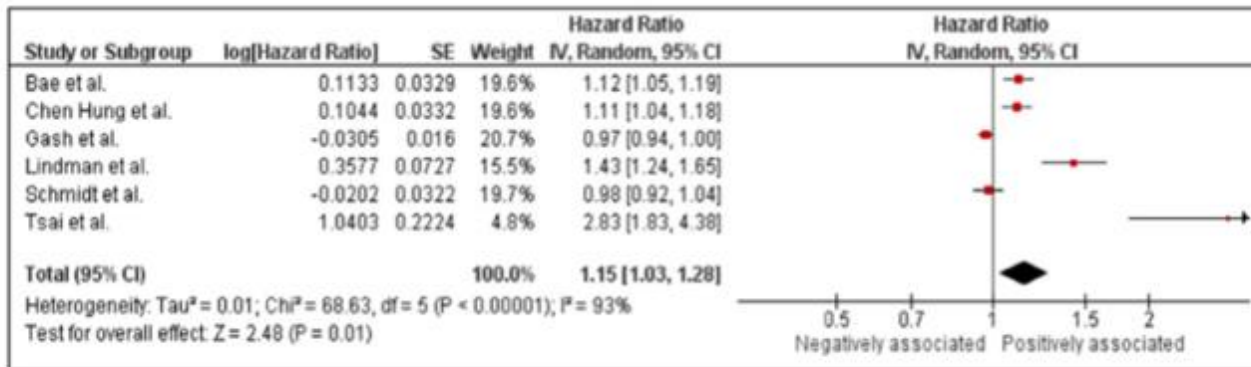


FIGURE 3 Forest plot showing the association between herpes zoster infections and dementia among patients with herpes zoster without receiving antiviral treatments.

- Antiviral tedavi almayan HZ hastalarında demans gelişme riskinin artabileceği, antiviral tedavilerin HZ hastalarında demans riskini önemli ölçüde azaltabileceği gösterilmiş

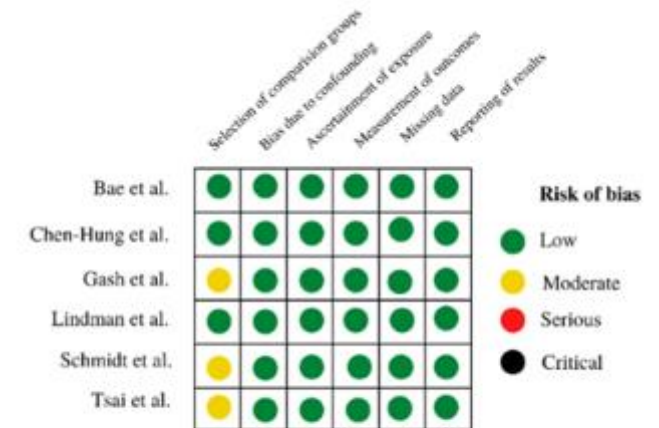


FIGURE 2 Risk of bias summary of the included studies. A moderate risk of bias indicates that the study is sound as a non-randomized study in relation to this domain but cannot be compared with a well-conducted randomized trial.

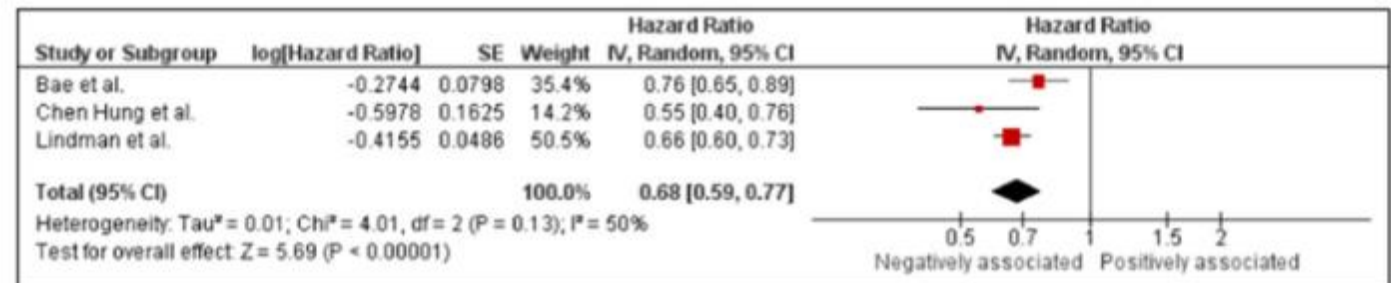


FIGURE 5 Forest plot showing the association of herpes zoster infections with dementia among patients with herpes zoster receiving antiviral treatments.

Increased risk of dementia following herpes zoster ophthalmicus

Ming-Chieh Tsai^{1 2}, Wan-Ling Cheng³, Jau-Jiuan Sheu^{4 5}, Chung-Chien Huang², Ben-Chang Shia⁶, Li-Ting Kao⁷, Heng-Ching Lin²

Table 2. Crude hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for dementia among sampled patients during the 5-year follow-up period.

Presence of a dementia diagnosis	Total sample N = 3384 n, %		Patients with herpes zoster ophthalmicus N = 846 n, %		Comparison patients N = 2538 n, %	
Five-year follow-up period						
Yes	81	2.39	39	4.61	42	1.65
Incidence rate per 1000 person-years (95% CI)	5.24 (4.61–6.51)		10.15 (7.22–13.87)		3.61 (2.61–4.89)	
Crude HR (95% CI)	-		2.83*** (1.83–4.37)		1.00	

Notes: HRs were calculated by a Cox proportional hazard regression.

*** p<0.001.

- 846 hasta HZO, 2538 kontrol grubu
- Hastalar 5 yıl boyunca izlenmiş
- **Demans insidansı** HZO grubunda 10.15/1000 hasta-yıl kontrol grubunda 3.61/1000 hasta-yıl
- **Daha önce HZO geçiren ve kognitif fonksiyonları bozulan hastalarda demanstan şüphelenilmeli**

Table 4. Crude and covariate-adjusted hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for dementia during the 5-year follow-up period by sex.

Presence of a dementia diagnosis	Sex							
	Males				Females			
	Patients with herpes zoster ophthalmicus (N = 420) n, %	Comparison patients (N = 1318) n, %	Patients with herpes zoster ophthalmicus (N = 426) n, %	Comparison patients (N = 1220) n, %	Patients with herpes zoster ophthalmicus (N = 426) n, %	Comparison patients (N = 1220) n, %	Patients with herpes zoster ophthalmicus (N = 426) n, %	Comparison patients (N = 1220) n, %
Five-year follow-up period								
Yes	20	4.76	19	1.44	19	4.46	23	1.89
Incidence rate per 1000 person-years (95% CI)	10.50 (6.41–16.21)		3.14 (1.89–4.90)		9.80 (5.90–15.30)		4.13 (2.62–6.20)	
Crude HR (95% CI)	3.35*** (1.79–6.28)		1.00		2.40** (1.31–4.41)		1.00	
Adjusted HR ^a (95% CI)	3.41*** (1.78–6.53)		1.00		2.98** (1.54–5.77)		1.00	

Notes: HRs were calculated by a Cox proportional hazard regression.

*** p<0.001.

** p<0.01.

^a Adjusted for age, monthly income, geographical region, urbanization level, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, coronary heart disease, and stroke.

Potential Involvement of Varicella Zoster Virus in Alzheimer's Disease via Reactivation of Quiescent Herpes Simplex Virus Type 1

VZV ile infekte hücreler, HSV-1'in neden olduğu temel Alzheimer hastalığı özellikleri olan **A β ve P-tau protein birikimini** göstermemiş, ancak gliosis ve proinflamatuar sitokin seviyelerinde artış saptanmış

Bu bulgular **VZV'nin AH/demans ile ilgili etkisinin HSV-1'in yeniden aktivasyonuna yol açarak dolaylı olduğunu** düşündürmektedir

Varicella-Zoster Virus Infection of Primary Human Spinal Astrocytes Produces Intracellular Amylin, Amyloid- β , and an Amyloidogenic Extracellular Environment

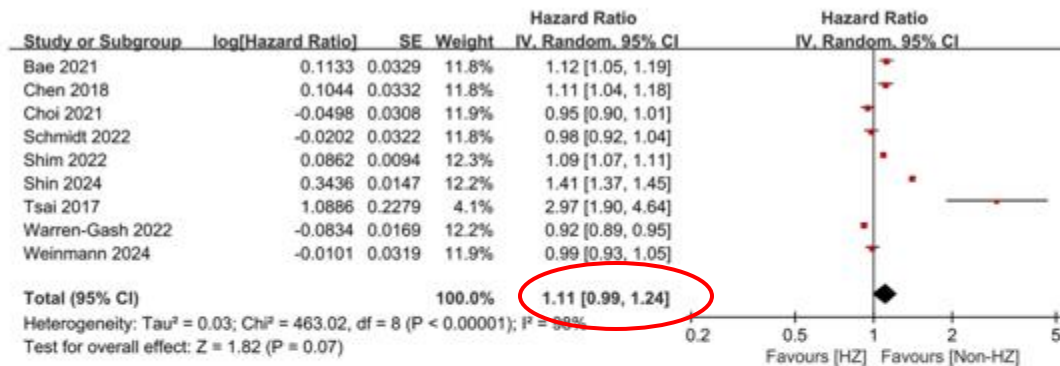
- VZV ile infekte olmuş insan spinal astrositlerde (qHA-sps') **hücre içi amiloid birikimi** saptanmış
- VZV'nin konakçı ve diğer çevresel faktörlerle birlikte **toksik amiloid yükünü artırabileceği** ve **amiloidle ilişkili hastalıkların ilerlemesine** katkıda bulunabileceği vurgulanmış



OPEN ACCESS

EDITED BY
Sanjay G. Manohar,
University of Oxford, United KingdomREVIEWED BY
Piotr Alster,
Medical University of Warsaw, Poland
Qingwei Lu,
First Affiliated Hospital of Anhui University of
Traditional Chinese Medicine, China*CORRESPONDENCE
Yang Xu
✉ 2282831990@qq.comAssociation between herpes
zoster and Parkinson's disease
and dementia: a systematic
review and meta-analysisYanfeng Zhang^{1†}, Weiping Liu¹ and Yang Xu^{2,3*†}¹Department of Dermatology, Tangshan Fengnan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan, China; ²Department of Dermatology, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, China; ³National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin, China

A



B

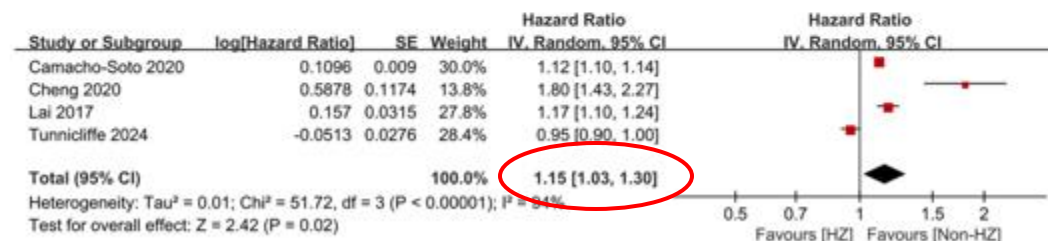
FIGURE 2
Forest plot of overall analysis results. (A) Forest plots for overall dementia-related analyses; (B) Forest plots for overall analyses related to Parkinson's disease.

TABLE 2 Subgroup analysis of HZ and the risk of dementia.

Subgroup	HZ and the risk of dementia			
	Study	HR [95%CI]	p value	I ²
Total	9	1.11 [0.99–1.24]	0.07	98%
Study design				
Prospective	4	1.08 [1.02–1.13]	0.004	74%
Retrospective	5	1.20 [0.94–1.51]	0.14	99%
Follow-up				
>10 years	3	1.16 [0.92–1.47]	0.22	98%
<10 years	4	1.08 [0.94–1.23]	0.28	97%
Sample size				
>200,000	5	1.09 [0.94–1.27]	0.25	99%
<200,000	4	1.10 [0.96–1.27]	0.18	91%
Age				
50–59	2	0.64 [0.21–2.00]	0.44	90%
60–69	2	0.85 [0.53–1.37]	0.51	92%
>70	2	1.08 [0.96–1.23]	0.21	84%
Types of dementia				
Alzheimer's disease	3	1.23 [0.99–1.53]	0.06	99%
Vascular dementia	3	1.17 [1.00–1.37]	0.05	79%

Zona aşısı ve demans

Health Life, But Better Fitness Food Sleep Mindfulness Relationships Watch

Shingles vaccines may reduce dementia risk, two large new studies suggest

By Brenda Goodman, CNN
© 7 minute read · Published 2:00 PM EDT, Tue July 30, 2024

f X e



Dr. Gupta breaks down differences between age-related memory loss and dementia
01:49



Study finds strongest evidence yet that shingles vaccine helps cut dementia risk

Older adults in Wales who had the jab were 20% less likely to be diagnosed with dementia than those not vaccinated



There is no cure for dementia, although drugs to slow the disease have recently been approved.
Photograph: KatarzynaBialasiewicz/Getty Images/iStockphoto

Herpes zoster vaccination and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis

Sangam Shah¹ | Krishna Dahal¹ | Sangharsha Thapa² | Prativa Subedi³ | Basanta Sharma Paudel¹ | Swati Chand² | Amr Salem² | Markus Lammle⁴ | Ranjit Sah^{5,6,7} | Martin Krsak⁸

- Kasım 2023’e kadar yapılan çalışmalar dahil edilmiş
- Çalışmalar yüksek kalitede ancak heterojenite yüksek

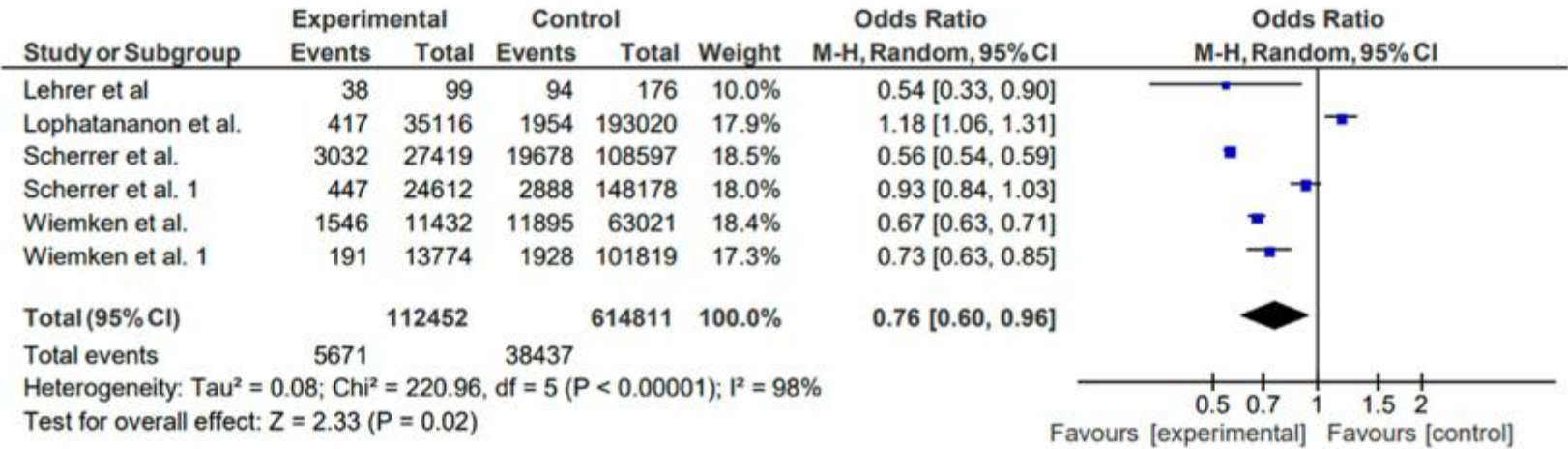


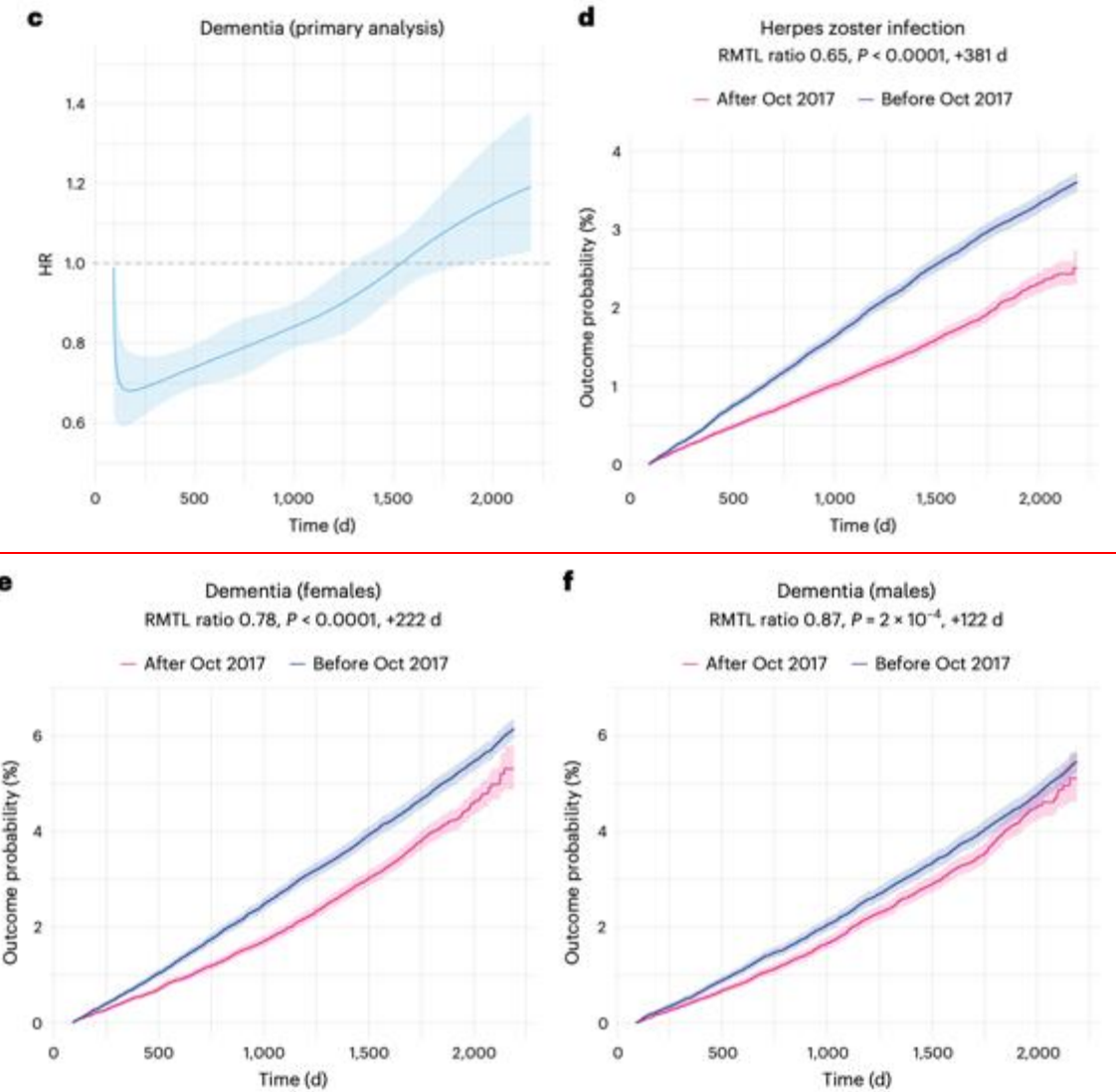
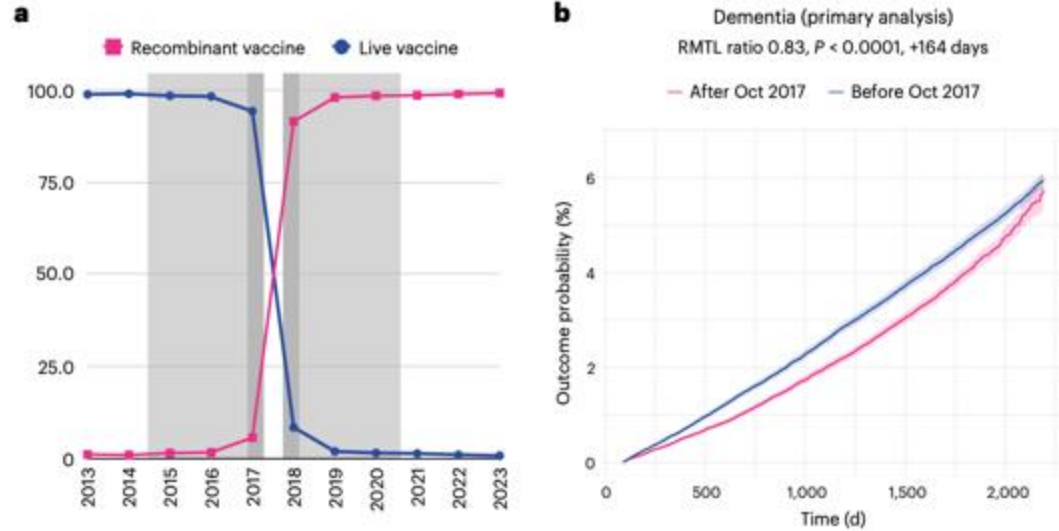
FIGURE 2 Forest plot showing risk of dementia after herpes zoster vaccination.

The recombinant shingles vaccine is associated with lower risk of dementia

Received: 7 June 2024

Maxime Taquet^{1,2}, Quentin Dercon³, John A. Todd⁴ & Paul J. Harrison^{1,2}

Accepted: 17 July 2024



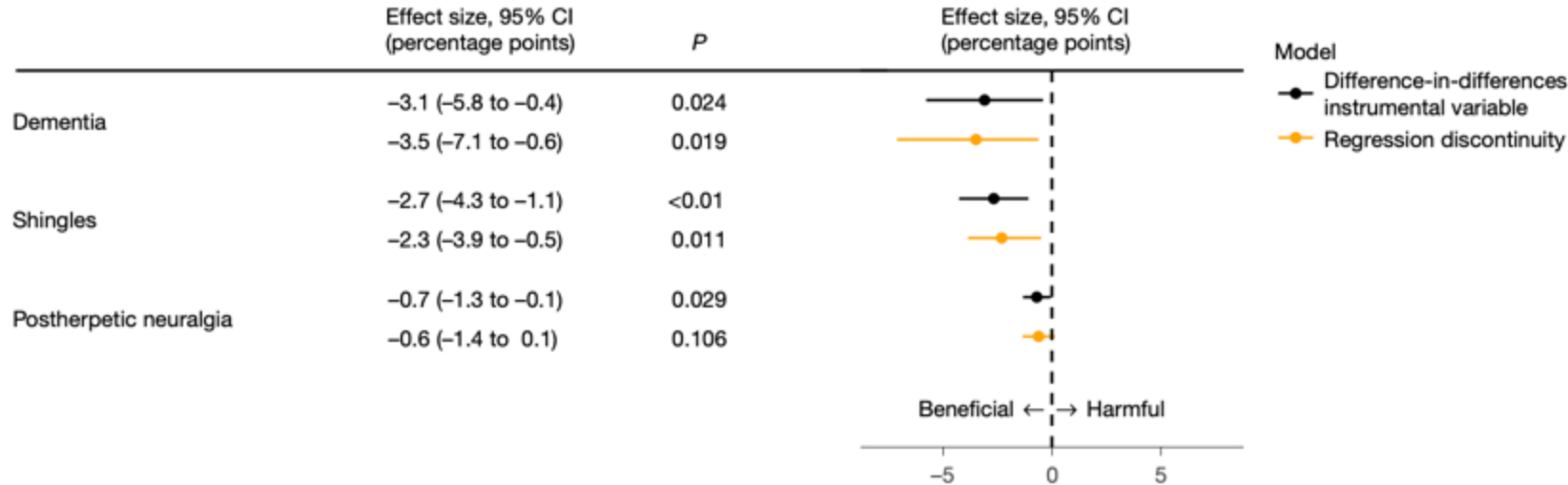
- Canlı aşı kullanımından rekombinan aşı kullanımına hızlı geçişin yarattığı doğal bir deney fırsatı kullanılmış
- **Rekombinan aşının aşılamadan sonraki 6 yılda önemli ölçüde daha düşük bir demans riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiş** (Bu etki kadınlarda daha fazla)

> [Nature](#). 2025 Apr 2. doi: 10.1038/s41586-025-08800-x. Online ahead of print.

A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia

Markus Eytting ^{# 1 2 3}, Min Xie ^{# 1 4}, Felix Michalik ^{1 4}, Simon Heß ⁵, Seunghun Chung ¹,
Pascal Geldsetzer ^{6 7 8 9}

- Galler'de, 1 Eylül 2013'ten başlayarak, 2 Eylül 1933'te veya sonrasında doğanlar HZ aşısı için uygunken öncesinde doğanlar uygun değil olarak kabul edildi
- Bu çalışmada doğal olarak oluşan bu iki grup arasında canlı HZ aşısının demans gelişme üzerine etkisi elektronik sağlık kaydı verileri kullanılarak araştırıldı



- HZ aşısı olmanın 7 yıllık takip süresi boyunca yeni bir demans tanısı olasılığını 3,5 yüzde puanı azalttığını, bunun da %20'lik göreceli bir azalmaya karşılık geldiği gösterilmiş**



**Take
home message*

- Dünya popülasyonunun %95'inin VZV ile infekte olması, zona riskinin yaşla artması VZV'nin nörolojik komplikasyonlarını daha da problematik hale getirmektedir
 - Reaktivasyonu engellemeliyiz
- **Postherpetik nevralji** en sık görülen nörolojik komplikasyondur, aylarca sürebilir
- Zona döküntüsü olmaksızın nörolojik komplikasyonların gelişebileceği akılda tutulmalıdır
 - Bu durumda BOS'da **anti-VZV IgG** ve **VZV DNA** tanıda yardımcı olacaktır
 - **İV asiklovir** ve **kortikosteroidler** tedavide kullanılır
- **VZV vaskülopatisi tedavisi olan bir vasküler hastalık** kategorisinde yer almaktadır
 - Açıklanamayan nörolojik tablolarda etyolojide VZV akla gelmeli
- Tanımlanmış nörolojik komplikasyonlar dışında **demans, multipl sekleroz** gibi nörodejeneratif ve demyelinizan hastalıklarla ilişkisini gösteren kanıtlar literatürde birikmektedir
 - Zona aşısının da bu hastalıklardan da koruyucu olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur



Teşekkürler..