

BÖLÜM 6

VARİSELLA ZOSTER VİRUSUN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Aysun BENLİ¹

GİRİŞ

Varisella zoster virus (VZV), *Herpesviridae* ailesinin bir üyesi olup, human (insan) herpes virus-3 (HHV-3) olarak da adlandırılan nörotropik, çift sarmallı bir DNA virusudur. Primer infeksiyon sonrası kraniyal sinir, otonom gangliyonlar veya dorsal kök ganglionlarında latent kalan VZV; immün yaşlanma, immünitinin baskılanması (özellikle T hücre aracılı immünitinin azalması), travma ve stres gibi durumlarda sinirin inerve ettiği dermatomda reaktif olur. VZV'nin ana hedefi T lenfositler, epitel hücreleri ve gangliyonlardır (1). VZV'nin primer infeksiyonu genellikle çocukluk çağında su çiçeği olarak görülür. Su çiçeği, hava yolu veya lezyonlara doğrudan temasla bulaşır. Yüksek bağışıklık oranları nedeniyle duyarlı bireylerin toplumda az olması zaman zaman gelişen epidemileri sınırlar. Herpes zoster (HZ) dermatomal yerleşim gösteren, duyuusal sinirlerin dağılım alanlarında sıklıkla ağrılı, veziküler döküntülerle karakterize bir infeksiyon hastalığıdır (2,3). İnsan herpes virusları dünya çapında yaygındır ve hiçbirisi için bilinen bir hayvan rezervuarı yoktur. VZV 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 VZV'nin değişkenliği nedeniyle bulaşmanın azalması bu kanıtlar arasındadır. HZ için ABD'de her yıl 1 milyon üzerinde olgu, yılda 3-4 olgu/1000 insan başına görülür. HZ; ileri yaşta, kadın cinsiyette, beyaz ırkta ve immünokompromize konakta daha sık görülmektedir (3-5). HZ'nin akut ya da kronik dönemde görülebilen kutanöz, nörolojik, oküler ve viseral komp-

¹ Dr. Öğr.Üyesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., aysunsb@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0679-0990

DOI:

asiklovir ve kortikosteroidler tedavide kullanılabilir. VZV vaskülopatisi tedavisi olan bir vasküler hastalık kategorisinde yer almaktadır. Açıklanamayan nörolojik tablolarda etyolojide VZV akla gelmelidir. Ayrıca VZV'nin tanımlanmış nörolojik komplikasyonları dışında demans, MS gibi nörodejeneratif ve demyelinizan hastalıklarla ilişkisini gösteren kanıtlar literatürde birikmektedir. Zona aşısının bu hastalıklardan da koruyucu olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. Whitley RJ. Chickenpox and Herpes zoster (Varicella-Zoster Virus) In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia, 2020:1849-1855.
2. Arnold N, Messaoudi I. Herpes zoster and the search for an effective vaccine. *Clin Exp Immunol.* 2017;187(1):82-92. doi: 10.1111/cei.12809.
3. Gershon AA, Breuer J, Cohen JL, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15016. doi: 10.1038/nrdp.2015.16.
4. Cohen JL. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med.* 2013;369(3): 255-263. doi: 10.1056/NEJMcp1302674.
5. Gnann JW. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J Infect Dis.* 2002;S91-8. doi: 10.1086/342963.
6. Giannelos N, Curran D, Nguyen C, et al. The Incidence of Herpes Zoster Complications: A Systematic Literature Review. *Infect Dis Ther.* 2024;13(7):1461-1486. doi: 10.1007/s40121-024-01002-4.
7. Nagel MA, Gilden D. Complications of varicella zoster virus reactivation. *Curr Treat Options Neurol.* 2013;15:439-453. doi: 10.1007/s11940-013-0246-5.
8. Watson CP, Watt VR, Chipman M, et al. The prognosis with postherpetic neuralgia. *Pain.* 1991;46:195-199. doi: 10.1016/0304 3959(91)90076-A.
9. Lai J, Porreca F, Hunter JC, et al. Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44, 371-397. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121627.
10. Kennedy PGE, Montague P, Scott F, et al. Varicella-Zoster viruses associated with post-herpetic neuralgia induce sodium current density increases in the ND7-23 Nav-1.8 neuroblastoma cell line. *PLoS One.* 2013;8(1):e51570. doi: 10.1371/journal.pone.0051570.
11. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl. J. Med.* 2005;352, 2271-2284. doi: 10.1056/NEJMoa051016.
12. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:1019-1032. doi: 10.1056/NEJMoa1603800
13. Lin HC, Chien CW, Ho JD. Herpes zoster ophthalmicus and the risk of stroke: a population-based follow-up study. *Neurology.* 2010;74:792-797. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d31e5c.
14. Grose C. Stroke after varicella and zoster ophthalmicus: another indication for treatment and immunization. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010;29(9):868-869. doi: 10.1097/INF.0b013e3181d31e5c.
15. Lefond CA, Bernard TJ, Sebire G, et al. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study. *Circulation.* 2009;119:1417-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.806307.
16. Nagel MA, Jones D, Wyborny A, et al. Varicella zoster virus vasculopathy: The expanding clinical spectrum and pathogenesis. *J Neuroimmunol.* 2017;308:112-117. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.03.014.
17. Eleftheriou D, Moraitis E, Hong Y, et al. Microparticle-mediated VZV propagation and endothelial activation: Mechanism of VZV vasculopathy. *Neurology.* 2020;94:e474-e480. doi: 10.1212/WNL.0000000000000885.
18. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al. The varicella zoster virüs vasculopathies: clinical

- cal, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology*. 2008;70(11):853-60. doi: 10.1212/01.wnl.0000304747.38502.e8.
- 19.Lu P, Cui L, Zhang X. Stroke risk after varicella zoster virus infection: a systemic review and meta-analysis. *J Neurovirol*. 2023;29(4):449-459. doi: 10.1007/s13365-023-01144-0.
- 20.Klaric JS, Beltran TA, McClenathan BM. An Association Between Herpes Zoster Vaccination and Stroke Reduction Among Elderly Individuals. *Mil Med*. 2019;184 (Suppl 1):126-132. doi: 10.1093/milmed/usy343.
- 21.Gilden D, White T, Khmeleva N, et al. Prevalence and distribution of VZV in temporal arteries of patients with giant cell arteritis. *Neurology*. 2105;84:1948-1955. doi: 10.1212/WNL.0000000000001409.
- 22.Verdijk RM, Ouwendijk WJD, Kuijpers RWAM, et al. No Evidence of Varicella-Zoster Virus Infection in Temporal Artery Biopsies of Anterior Ischemic Optic Neuropathy Patients With and Without Giant Cell Arteritis. *J Infect Dis*. 2021;223(1):109-112. doi: 10.1093/infdis/jiaa566.
- 23.Dulin M, Chevret S, Salmona M, et al. New Insights Into the Therapeutic Management of Varicella Zoster Virus Meningitis: A Series of 123 Polymerase Chain Reaction-Confirmed Cases. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(7):ofae340. doi: 10.1093/ofid/ofae340.
24. Lewis GW. Zoster sine herpete. *Br Med*. 1958;12:418-42. doi: 10.1136/bmj.2.5093.418.
- 25.Franco-Paredes C, Bellehumeur T, Merchant A, et al. Aseptic meningitis and optic neuritis preceding varicella-zoster progressive outer retinal necrosis in a patient with AIDS. *AIDS*. 2002;16,1045-1049. doi: 10.1097/00002030-200205030-00011.
- 26.Moorthy RS, Weinberg DV, Teich SA, et al. Management of varicella zoster virus retinitis in AIDS. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:189-94. doi:10.1136/bjo.81.3.189
27. Sotelo J, Corona T. Varicella zoster virus and relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Int*. 2011;2011:214763. doi:10.1155/2011/214763.
- 28.Kang JH, Sheu JJ, Kao S, et al. Increased risk of multiple sclerosis following herpes zoster. *J Infect Dis*. 2011;204(2):188-192. doi: 10.1093/infdis/jir239.
- 29.Grahn A, Nilsson S, Nordlund A, et al. Cognitive impairment 3 years after neurological varicella-zoster virus infection: a long term case control study. *J Neurol*. 2013;260(11):2761-2769. doi: 10.1007/s00415-013-7057-1.
- 30.Yeh TS, Curhan GC, Yawn BP, et al. Herpes zoster and long-term risk of subjective cognitive decline. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2024;180. doi:10.1186/s13195-024-01511-x.
- 31.Gash CW, Forbes HJ, Williamson E, et al. Human herpesvirus infections and dementia or mild cognitive impairment: a systemic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):4743. doi: 10.1038/s41598-019-41218-w.
- 32.Schmidt SAJ, Veres K, Sorensen HT, et al. Incident herpes zoster and risk of dementia: A population-based Danish cohort study. *Neurology*. 2022;99(7):e660-e668. doi: 10.1212/WNL.000000000000200709.
- 33.Chen VCH, Wu SI, Huang KY, et al. Herpes zoster and dementia: an nationwide population -based cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(1):16m11312. doi: 10.4088/JCP.16m11312.
- 34.Thapa S, Shah S, Bhattarai A, et al. Risk of dementia following herpes zoster infection among patients undertreatment versus those not: A systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep*. 2024;7(3):e1941. doi: 10.1002/hsr2.1941.
- 35.Cairns DM, Itzhaki RF, Kaplan DL. Potential involvement of varicella zoster virus in Alzheimer's disease via reactivation of quiescent herpes simplex virus type 1. *J Alzheimers Dis*. 2022;88(3):1189-1200. doi: 10.3233/JAD-220287.
- 36.Zhang Y, Liu W, Xu Y. Association between herpes zoster and Parkinson's disease and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2024 Dec 5;15:1471736. doi: 10.3389/fneur.2024.1471736.
- 37.Shah S, Dahal K, Thapa S, et al. Herpes zoster vaccination and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2024;14(2):e3415. doi: 10.1002/brb3.3415
- 38.Taquet M, Dercon Q, Todd JA, et al. The recombinant shingles vaccine is associated with lower risk of dementia. *Nat Med*. 2024;30(10):2777-2781. doi: 10.1038/s41591-024-03201-5.
- 39.Eyting M, Xie M, Michalik F, et al. A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia. *Nature*. 2025;641(8062):438-446. doi: 10.1038/s41586-025-08800-x.