



*Olgularla İnsan Herpes Virusu İnfeksiyonlarının Yönetimi*

# Disemine Zona ve Komplikasyonları

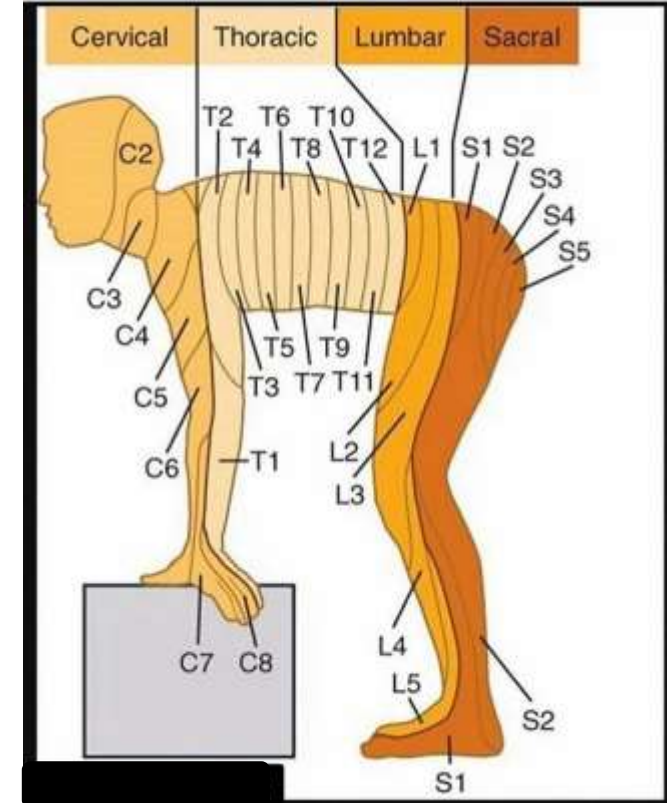
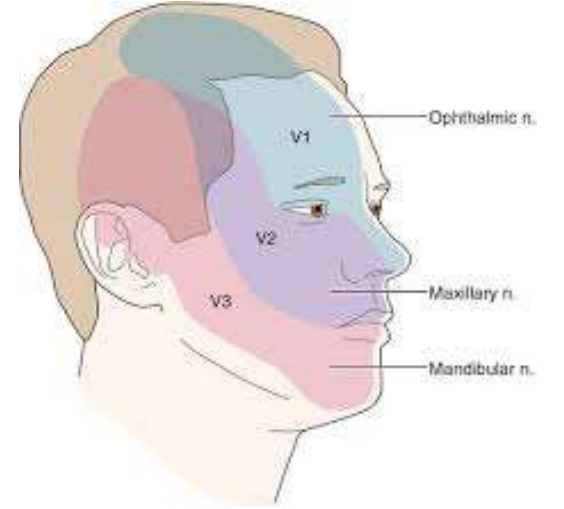
**Dr. Öğr. Üyesi Aysun BENLİ**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

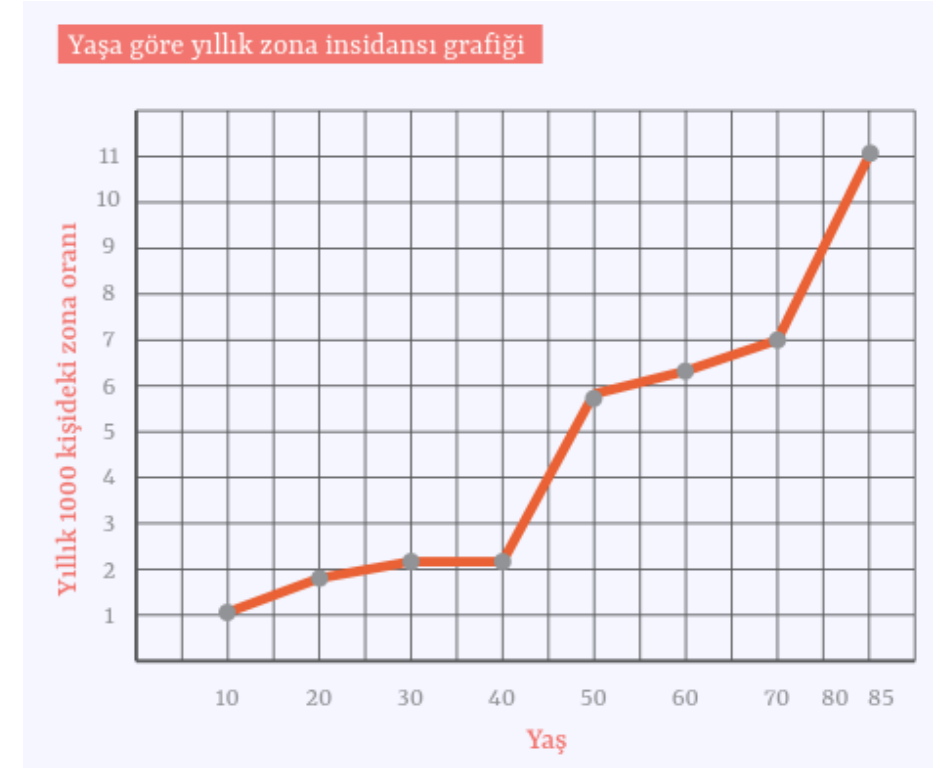
# Giriş

- Herpes zoster (HZ) **dermatomal yerleşim** gösteren, duysal sinirlerin dağılım alanlarında sıklıkla ağrılı, **veziküler döküntülerle** karakterize bir infeksiyon hastalığıdır
- Primer infeksiyon sonrası kraniyal sinir veya arka kök ganglionlarında latent kalan VZV; **immün yaşlanma, immüntenin baskılanması, travma ve stres** gibi durumlarda sinirin inerve ettiği dermatomda reaktif olur
  - T hücre aracılı bağışıklığın azalması



# 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)



# Giriş

- **Tipik HZ lezyonları**, bir veya iki bitişik dermatom boyunca ağrı, parestezi ve kaşıntıyla seyreden **eritematöz bir taban üzerinde vezikül kümeleri** ile temsil edilir
  - Yüz ya da vücut **yarımında** görülür
  - Kollarda ve bacaklarda **dikey form** alır



**Disemine HZ** döküntülerin meydana geldiği dermatom ya da komşu dermatomun dışına geçen **yaygın döküntülerle** karakterize olur, bazı olgularda primer VZV infeksiyonundan ayrımı zor olabilir

- İmmünokompromize bireylerde (%10) görülür
- Hiperkeratotik papüller, eritematöz lezyonlar



# Disemine Herpes Zoster

- İmmünokompetan hastalarda (%17-35) ilgili dermatom ya da komşu dermatom dışında tek tük veziküller görülebilir, bu diseminasyon değildir
  - Küçük sinir dalları ya da hematojen yolla VZV'nin yayılımı
- Disemine HZ tanımı her zaman net değildir, çünkü ilgili dermatom dışındaki dağınık lezyonların sayısı konusunda tartışmalar vardır
  - **En az 20 lezyon** olması diseminasyona işaret eder
  - **2 hafta boyunca yeni döküntüler** ortaya çıkabilir
- Disemine döküntüye sekonder olarak **merkezi sinir sistemi** (meningoensefalit), **akciğer** (pnömoni), **karaciğer** (hepatit) ve **gastrointestinal sistem** gibi viseral organların da tutulduğu durumlar şiddetli disemine HZ olarak da adlandırılabilir

## Atipik generalize zoster:

İmmünokompromize konaklarda primer dermatom tutulumu olmadan tipik VZV lezyonlarının vücutta dağınık yerleşimidir

Bu olgularda **döküntü öncesi VZV seropozitifliği** vardır

*\*Straus SE, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 2008; 1885-1898.*

*James WD, Clinical Dermatology. 2006; 379-384.*

*Cohen JI, N Engl J Med. 2013 Jul 18; 369(3): 255-263.*

# Disemine HZ ve Komplikasyonlar

- Kutanöz, nörolojik, oküler, viseral
- Akut /kronik
- 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, **fonksiyonel bağışıklık yanıtının tam olmadığı durumlarda** görülmüştür

**Table 2: Complications of herpes zoster in Italian clinical practice<sup>3</sup>**

| 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 <sup>a</sup>          | 19.6           |
| Ocular complications                          | 5.7            |
| Facial palsy                                  | 0.6            |
| Others  | 2.1            |

<sup>a</sup>Defined as pain lasting at least 30 days after the onset of skin lesions

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

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

# Kutanöz Komplikasyonlar

- En sık kutanöz komplikasyon **bakteriyel süperinfeksiyonlardır**
  - Yaygın veziküllerin dermatomdaki cilt bütünlüğünü bozması
  - Hiperemik zemin üzerinde bal-rengi krutlanma
  - *Staphylococcus aureus* veya *Streptococcus pyogenes* en sık
- **Yaşlı, malnütre ve immünokompromize hastalarda** hastalığın daha virulan ve daha yaygın hali görülür
  - **Disemine, büllöz, hemorajik** lezyonlar
  - Bu hasta grubu cilt infeksiyonu için risk grubu
- **Zoster gangrenozum** herpes zoster sonrası oluşan nekrotizan yumuşak doku infeksiyonudur
- **Bakteriyemi** gelişebilir



# Nörolojik Komplikasyonlar

- Nörolojik komplikasyonlar **akut hastalık evresinde** ya da döküntüler kaybolduktan **haftalar, aylar sonrasında** görülebilir
- **Post-herpetik nevralji (PHN)** en sık görülen nörolojik komplikasyondur
- Akut veya kronik ensefalit
- Oftalmik zonayla birlikte kontralateral hemiparezi (oftalmik zona sonrası, İKA inflam.)
- Myelit, poliradikülit, motor nöropatiler
- Kranial ve periferik sinir paralizileri
  - Ramsay Hunt sendromu
  - Bell's paralizi

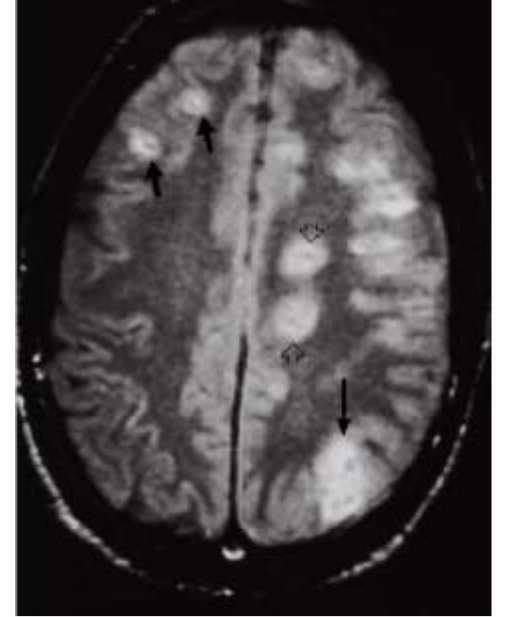
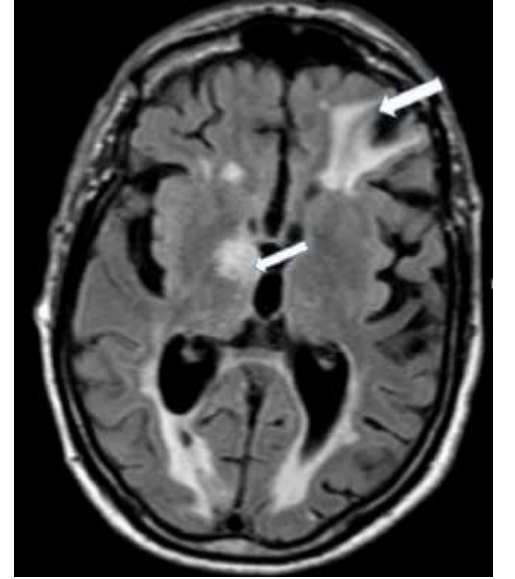


# Nörolojik Komplikasyonlar

- **Akut meningoensefalit ve myelit** HZ'li olguların %0.2%-0.5'inde görülür
- Nörolojik semptomlar döküntüler başladıktan sonraki **2 hafta içinde** gelişir
  - Baş ağrısı, ateş, fotofobi, meningeal iritasyon bulgusu, mental durum değişikliği, sinir felçleri
- Ensefalitin viral invazyon yerine **immün aracılı bir mekanizmayla** geliştiği düşünülmektedir
- **Oftalmik zona ve disemine zona olguları** risk altındadır
- Mortalite %10-20 arasında değişir, hayatta kalanların çoğu tamamen iyileşir

BOS incelemesinde hafif mononükleer pleositoz ve VZV PCR pozitifliği

- **Kronik VZV ensefaliti** hücresel bağışıklığın baskılandığı durumlarda görülür (AIDS)
- HZ atağından **aylar sonra** ortaya çıkar
  - Sürenin uzaması tanı konmasını güçleştirir
- Prognoz kötüdür, hızlı progresyon ve ölüm görülebilir
- Multifokal ak madde lezyonları, küçük damar vaskülit ve demyelinizasyon görülür



\*Gnann JW. *J Infect Dis.* 2002;186 Suppl 1:S91-8.  
Kutlubay Z. *J Turk Acad Dermatol* 2011;5(2):1 152rl  
Volpi A. *Herpes* 2007 Sep;14 Suppl 2:35-9.

# VZV Vaskülopatisi

- **Serebral arterlerde** görülen VZV reaktivasyonunun ciddi bir komplikasyonudur
- Patogenez:
  - Trigeminal sinirde reaktive olan **VZV** aferent duyu lifleri yoluyla **internal karotid artere** ve onun **intrakraniyal dallarına** gider
  - Daha sonra VZV arter duvarında **inflamasyona, arteriyel zayıflamaya, anevrizma oluşumuna, oklüzyona** ve **felce** yol açar
- Klinik:
  - Baş ağrısı, mental durumda değişiklik, fokal nörolojik defisitler
  - İskemik ya da hemorajik inmeye neden olur
- **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

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

*\*\*Lin HC, Neurology 2010: 74, 792–797*

# Oküler Komplikasyonlar

- **Progresif dış retina nekrozu (PORN)** ya da eski adıyla **Hızlı progresif herpetik retinal nekroz (RPHRN)**
  - **AIDS** tablosundaki hastalarda hızlı progrese olur, detaşman sonrası körlük (%75-85)
  - İntranevöz asiklovir etkili olmayabilir
  - Tedavide intravitreal ve İV **gansiklovir, foskarnet** kullanılır
  - Akut retinal nekroz daha hafif formu, antiviral tedaviye yanıt daha iyi
  - Antiviral tedavi başarısı HIV'le infekte bireylerde düşük, immünokompetan bireylerde hastalık tablosu daha hafif olduğundan yüksektir
- Bu komplikasyonlar **oftalmik zona** ya da **disemine HZ** sonrası görülebilir
- Olguların yarısından fazlasında **retinal tutulum bilateraldir**, bu da VZV'nin MSS'ye hematojen yolla ulaştığını gösterir

# Viseral Komplikasyonlar

- Disemine HZ esnasında viseral organ tutulumu nadirdir
- Genel popülasyonda HZ sonrası **viseral komplikasyon insidansı 2.6%, GIS komplikasyon insidansı %1.1**
- **Hepatit insidansı** genel, immünokompetan ve immünokompromize popülasyonda sırasıyla %0.6, %0.5 ve %0.8; **pnömoni insidansı** %1.5, %0.8 ve %2.5

# Abdominal Zoster

- Abdominal zoster immünokompromize konaklarda görülen ciddi bir tablodur
- Hastalarda öncelikle **şiddetli karın ağrısı** görülür
- Bu tabloda **disemine** VZV infeksiyonu **dalak, karaciğer, pankreas** gibi intraabdominal organları tutar
- Tipik zona döküntülerinin gelişmesi ağrı başladıktan sonra günleri bulabileceğinden **tanı genellikle gecikir**, döküntüler genelde torakal dermatomda gelişir
- Antiviral tedavi başlanmasına rağmen **mortalite %50'yi bulabilir**

# Disemine HZ Tanı ve Tedavisi

- **Tanı**

- **Klinik** olarak konur
- Doğrulama için polimeraz zincir reaksiyonu
  - viral kültür
  - doğrudan floresan antikor analizi kullanılabilir

- **Tedavi**

- **Sistemik asiklovirle** yapılmalı, tedavi süresi **en az 10-14 gün** olmalıdır
- Oral tedaviyi destekleyen bir çalışma yok
- Lezyonlarda **tam iyileşme** olana kadar ve/veya **organ tutulum bulgularında gerileme** olana kadar tedavi uzatılmalıdır
- Lezyonlarda iyileşme olması halinde sistemik tedaviden oral tedaviye geçilebilir

# Disemine HZ Korunma

- **Primer amaç VZV reaktivasyonunu ve HZ komplikasyonlarını önlemektir**
- **Canlı zona aşısı**, zayıflatılmış Oka suşundan elde edilmiştir
  - Suçiçeği aşısıyla aynı kökenden elde edilmekle birlikte, içerdiği antijen miktarı 14 kat daha fazladır ve suçiçeği aşısında olmayan virusun diğer bazı parçalarını da içerir
  - Canlı zona aşısıyla **zona geçirme riskinde** ve sık görülen **PHN ve diğer komplikasyonlarda azalma** görülmektedir
  - Aşılamanın ilk yılı hastalıktan koruyuculuk %67, postherpetik nevraljide koruyuculuk %83
  - Etkinliği yıllar içinde azalmaktadır

**Tek doz, subkutan**  
**2006 yılında 60 yaş ve üzeri için 2011'de 50 yaş ve üzeri için FDA onayı aldı**

*\*Klein NP. BMJ. 2023;383:e076321.*

*\*\*Oxman MN, N Engl JMed 2005;352:2271–2284.*

# Disemine HZ Korunma

- **Rekombinan zoster aşısı**, VZV'nin E glikoproteinini ve ASO1 adjuvanı içermektedir
  - Rekombinan zoster aşısının **etkinliği canlı aşıya göre daha yüksektir**
    - Tüm yaş gruplarında **etkinlik %97**'dir
- Yüksek etkinlik verileri ve immünosüpresyon durumlarında da kullanılabilme avantajıyla öne çıkmaktadır

2 doz, intramüsküler  
2017'de FDA onayı aldı



# Olgu 1, 41 yaşında kadın

- **Ateş** ve yüz dahil bütün vücudunda **yaygın döküntü** şikayetiyle polikliniğe başvurdu
- Gözünün altında iki hafta önce beliren deri lezyonları, özellikle son bir haftada kol, gövde, sırt ve kafa derisine yayılmış, genital bölgesinde yoğunlaşmıştı
- Başvurusundan önce başlayan ve sonrasında kısmen geçen **karın ağrısı** da tarif ediyordu



Deri lezyonlarının bazıları **göbekli, krutlu**, bazıları **püstüler** karakterdeydi ve çoğu ağrılıydı. Ağız mukozasında da **veziküler** lezyonlar vardı



# Olgu 1

- Hipertansiyon, SLE, antifosfolipid sendromu, kronik böbrek yetmezliği tanıları mevcuttu. **İmmünsüpresif ilaç** kullanmaktaydı
- Fizik muayenesinde **döküntü** dışında özellik yoktu. **Ateş** dışında diğer vital bulgular normaldi
- Gelişinde **nötrofilik lökositoz, lenfopeni, anemi, trombositopeni, CRP, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT ve LDH yüksekliđi** dikkati çekiyordu
- Hasta lezyonlar çıkmadan 15 gün önce Bulgaristan'a otobüsle seyahat etmişti. Seyahati sırasında otelde kalmıştı ve bir köpeğin üzerindeki keneye çıplak elle dokunmuştu

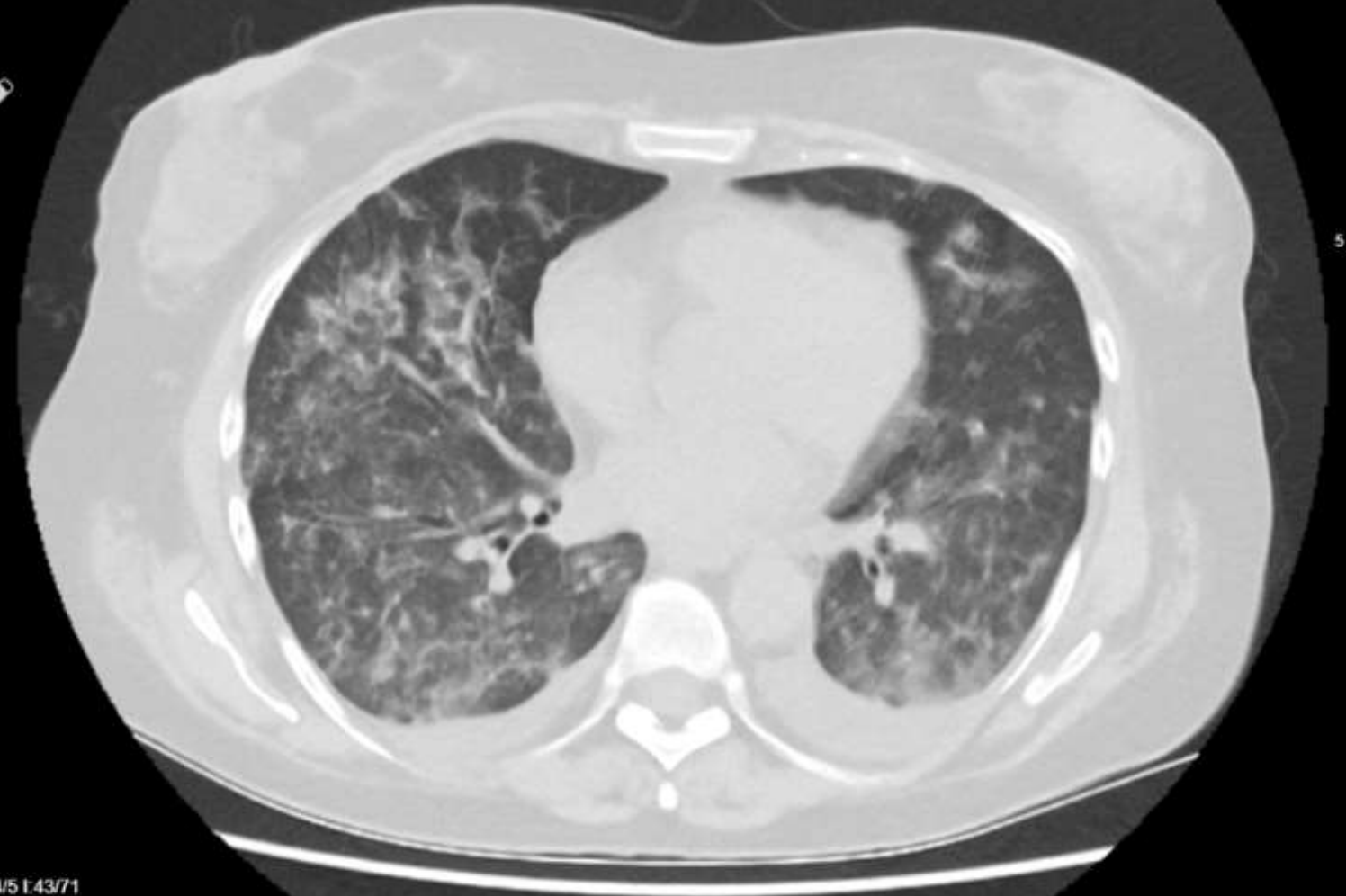
# Olgu 1

- Serolojik testlerden anti CMV, Anti-VCA ve Anti-VZV testlerinin IgM'leri negatifken, IgG'leri pozitif saptanmıştı
- Ayırıcı tanıda **disemine HZ, Mpox hastalığı, riketsiyöz ve konnektif doku hastalığı aktivasyonu** düşünülerek hasta yatırıldı
- Hastadan kan kültürü alındıktan sonra ampirik olarak meropenem, asiklovir ve doksisisiklin tedavileri başlandı
- Kan kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* üredi

# Olgu 1

- Serumda bakılan anti-*Rickettsia conorii* IgM/IgG ile püstüler ve ağız içi lezyonlardan alınan örneklerde Mpox virus PCR'ı negatif olarak sonuçlandı
- Doksisiklin tedavisi kesildi
- Hastanın 5. günde genel durumu kötüleşti, oda havasında desatüre oldu

**Toraks BT'sinde yaygın  
buzlu cam dansitesi  
gösteren yamalı alanlar  
görüldü**



# Olgu 1

- Radyoloji tarafından bu görünümün **VZV pnömonisi, *P.jirovecii* pnömonisi veya alveoler hemorajiyle** uyumlu olabileceği bildirildi
- Hastadan balgam örneği elde edilemedi. Tedavisine ko-trimoksazol ve metilprednizolon tedavisi eklendi
- Takibinin 12. gününde hemoglobin değeri 6 gr/dl'ye kadar düştü, **melena** gelişen hastaya gastroskopi ve kolonoskopi yapıldı



0:00:52.373

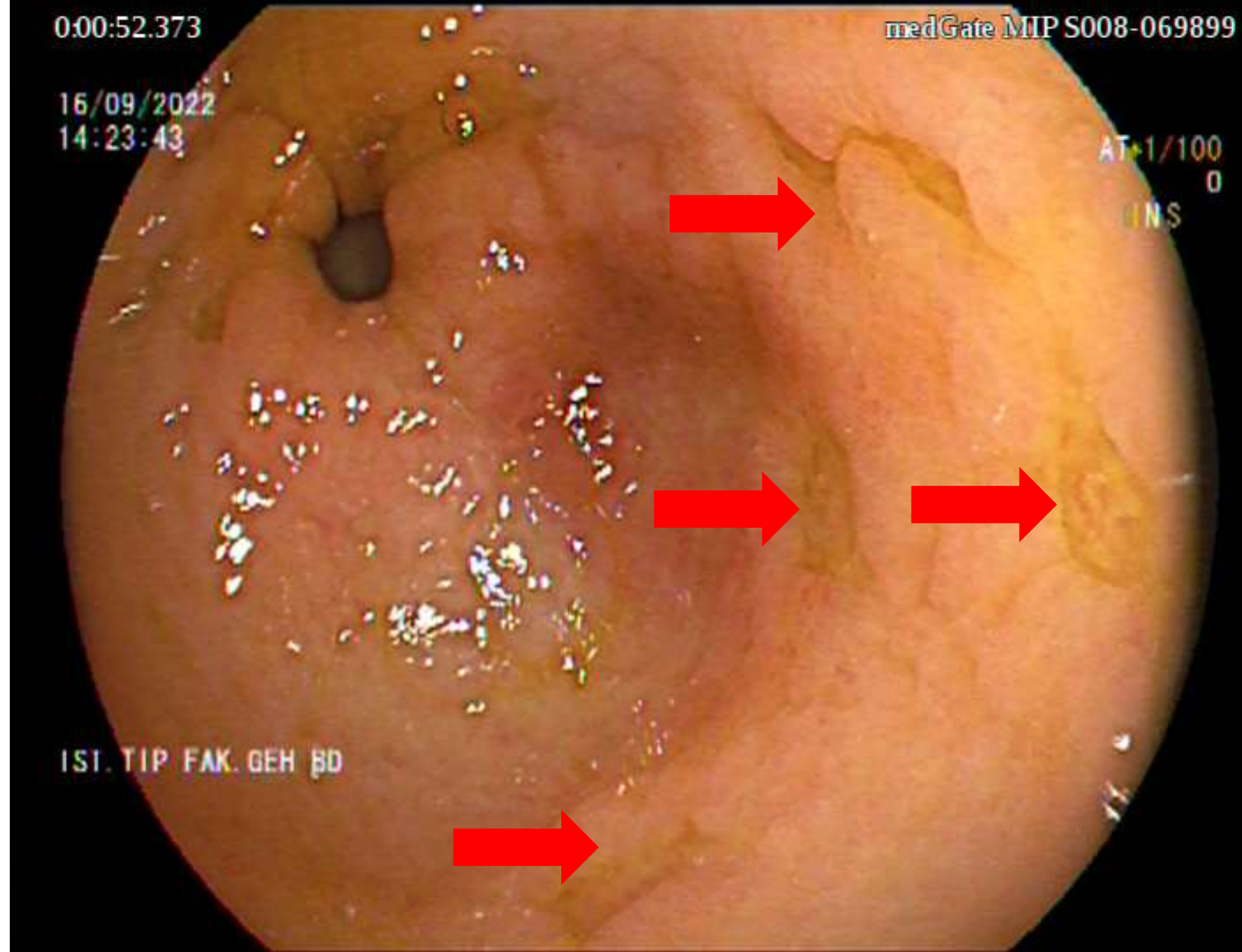
medGate MIP S008-069899

16/09/2022  
14:23:43

AT:1/100  
0  
INS

Aktif kanama odağı saptanmadı, **fundus ve antrumda zımba deliği ülserler**, **transvers kolonda ülsere alanlar** görüldü

IST. TIP FAK. GEH BD



# Olgu 1

- Lezyonlardan alınan biyopsi örneklerinden VZV DNA, HSV DNA ve CMV DNA testleri istendi
- Biyopsi örneğinde **VZV DNA >150 000 000 kopya/ml** olarak sonuçlandı
- Asiklovir tedavisi 4 haftaya tamamlandı
- Hastaya **GIS tutulumlu disemine HZ tanısı** konarak şifayla taburcu edildi.

## Olgu 2, 79 yaşında erkek

- Acile **karın ağrısı, bulantı-kusma ve ateş** şikayetiyle başvurdu
- Hastanın myelofibrozis tanısı vardı ve **ruksoletinib** kullanmaktaydı
- Fizik muayenesinde **sirtında ve gövde ön yüz yarımında veziküler döküntüleri** gözlenen hastaya valasiklovir tedavisi başlanarak ayaktan takibe alınmıştı



## Olgu 2

- Hasta 2 gün sonra yine acile **uykulu halde** olması nedeniyle getirilmişti
- İkinci gelişinde hasta **konfüze**, muayenesinde sözlü uyarana cevap veriyor, ense sertliği ve meningeal irritasyon bulgusu yok, ancak **ateşi** vardı
- **Veziküler döküntüler** ikinci gelişinde bacaklarda da mevcuttu, **disemine olmuştu**

## Olgu 2

- Çekilen kraniyal BT ve MR görüntülemesinde akut patolojik bulgu yok, ensefalit lehine bulgu yoktu
- Lomber ponksiyon yapılan hastada **BOS'da mm<sup>3</sup>'te 228 boyasız hücre, 34 lenfosit** sayıldı
- **BOS/kan glukozu 82/132 mg/dl, BOS proteini 376 mg/dl** olarak saptandı
- Hastanın kanda lökositozu vardı, CRP ve prokalsitonin değerleri normaldi
- Hasta yatırılarak ampisilin, seftriakson ve asiklovir tedavisi başlandı

## Olgu 2

- BOS kültüründe üreme olmayan hastanın BOS ensefalit/menenjit panelinde **VZV PCR pozitif** saptandı. Hastanın antibiyotik tedavileri kesildi
- Klinik tablosu düzelen hasta asiklovir tedavisi 14 güne tamamlanarak **disemine HZ, VZV meningoensefaliti** tanısıyla şifayla taburcu edildi