

KAKO PREPOZNATI I LEČITI HERPES ZOSTER INFEKCIJU?

HOW TO RECOGNIZE AND TREAT HERPES ZOSTER INFECTION?

Jelena Perić^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Klinika za dermatovenerologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Dr sci. med. Jelena Perić

Klinika za dermatovenerologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Pasterova 2, Beograd, Srbija

drpericjelena@gmail.com

moždanih i srčanih udara, aktuelne ekspertske preporuke usmerene su prvenstveno na prevenciju HZ sveobuhvatnom vakcinacijom starijeg stanovništva.

Ključne reči: *Varicella-zoster virus*, Herpes zoster, postherpetična neuralgija, epidemiologija, komplikacije, terapija, prevencija

Sažetak

Herpes zoster (HZ) je česta, infektivna vezikulozna dermatoza uzrokovana reaktivacijom *varicella-zoster* virusa (VZV). Predstavlja čest klinički problem, naročito kod osoba starijih od 50 godina i imunokompromitovanih pacijenata. U terapiji HZ primenjuju se antivirusni lekovi, analgetici u kontroli akutnog bola i adekvatni topikalni preparati koji sprečavaju nastanak sekundarne infekcije i povoljno utiču na zarastanje.

U radu su prezentovane najvažnije informacije vezane za etiologiju i patogenezu HZ, epidemiološki podaci i do sada poznati faktori rizika, spektar kliničkih manifestacija i metode koje se koriste u dijagnostici ove bolesti. Posebno su prikazani terapijski modaliteti koji se primenjuju u lečenju HZ i pratećih komplikacija i naglašena je potreba za blagovremenim uvođenjem antivirusne terapije, kao i značaj preventivne vakcinacije starijih uzrasnih grupa.

Herpes zoster, zbog svoje učestalosti i pridruženih komplikacija, predstavlja značajan problem u oblasti javnog zdravlja. Usled globalnog povećanja broja ljudi sa kompromitovanim imunskim sistemom, bilo zbog starosti, bolesti ili primene imunosupresivne terapije, došlo je do značajnog porasta populacionog rizika za nastanak HZ i postherpetične neuralgije kao najčešće posledice ove bolesti. Iz tog razloga, kao i zbog moguće uloge u nastanku vaskulopatije,

Uvod

Herpes zoster (HZ) je česta, infektivna vezikulozna dermatoza uzrokovana reaktivacijom *varicella-zoster* virusa (VZV). Predstavlja čest klinički problem, naročito kod osoba starijih od 50 godina i imunokompromitovanih pacijenata. Dijagnoza HZ se najčešće postavlja klinički, osim kod postojanja atipičnih manifestacija ili komplikacija, poput zahvatanja centralnog nervnog sistema, kada su neophodna dopunska virusološka ispitivanja¹. U terapiji HZ primenjuju se antivirusni lekovi, analgetici u kontroli akutnog bola i adekvatni topikalni preparati koji sprečavaju nastanak sekundarne infekcije i povoljno utiču na zarastanje. Antivirusnu terapiju treba započeti unutar 72 sata od početka bolesti u cilju redukcije simptoma, trajanja eruptivne faze i intenziteta akutnog bola. Postherpetična neuralgija je najčešća komplikacija HZ. Blagovremeno uvođenje antivirusne terapije i primena vakcine protiv HZ za sada predstavljaju jedine mere koje su se pokazale efikasnim u prevenciji njenog nastanka¹.

Etiologija i patogenezu

Varicella (ovčije boginje) i HZ su virusna, infektivna oboljenja koja uzrokuje VZV. Ovaj virus, poznat i pod nazivom humani herpesvirus 3 (HHV-3), jedan je od osam humanih herpesvirusa, koji pripada supfamiji α -herpesvirusa i rodu varičelovirusa². Postoji nekoliko genotipova VZV, koji pokazuju geografske varijacije³.

Kao što je slučaj i kod drugih oboljenja izazvanih humanim herpesvirusima, infekcije VZV odlikuje odsustvo virusne eliminacije nakon kliničkog oporavka obolelih. Po završetku primarne infekcije, uprkos razvoju celularnog i humoralnog

imunskog odgovora domaćina, VZV ima sposobnost da trajno ostane u ciljnim ćelijama u latentnom stanju. Pod određenim okolnostima, posebno kod starijih osoba i kod postojeća imunosupresije, dolazi do njegove reaktivacije i nastanka kliničkih manifestacija^{4,5}.

Transmisija VZV se odvija inhalacijom infektivnog respiratornog sekreta ili aerosolizovanih virusnih partikula koje potiču iz tečnosti vezikula, kao i direktnim kontaktom sa nenasušanim kožnim lezijama⁴. Period inkubacije kreće se u rasponu od 10 do 21 dan, obično 14 do 16 dana^{4,6}. Primarna infekcija je obično bolest dečjeg doba (90% slučajeva se javlja pre 10. godine života) i manifestuje se kao varicela⁷. Bolest je najčešće simptomatska i veoma kontagiozna. Procenjuje se da približno 90% neimunizovanih bliskih kontakata obolelih osoba razvija kliničke manifestacije varicele⁵. Virus prodire u organizam preko sluzokože respiratornog trakta i konjunktive. Odatle se širi u regionalne limfne čvorove, gde između 2. i 4. dana od infekcije dolazi do virusne replikacije. Iz regionalnih limfnih čvorova, između 4. i 6. dana, virus putem mononuklearnih ćelija periferne krvi dospeva u cirkulaciju i tada nastupa primarna viremija praćena diseminacijom virusa. U daljem toku odvija se drugi ciklus replikacije VZV u retikuloendotelnim ćelijama jetre, slezine i drugih organa. Odatle se virus, obično između 14. i 16. dana nakon ekspozicije, ponovo rasejava u krvotok i nastupa faza sekundarne viremije. U tom periodu dolazi do invazije epiderma, što se klinički manifestuje pojavom promena na koži⁷. Bolest je kod imunokompetentne dece obično benignog toka, dok se kod odraslih i imunodeficientne dece javljaju teže forme bolesti, sa mogućim zahvatanjem centralnog nervnog sistema (CNS), pluća i drugih visceralnih organa⁷. Oboleli od varicele se smatraju kontagioznim 1–4 dana pre pojave kutanih manifestacija, pa sve do formiranja kruste⁶. Ekspozicija VZV dovodi do produkcije virus-specifičnih IgG, IgM i IgA antitela, od kojih IgG antitela perzistiraju doživotno. Takođe, dolazi do stvaranja virus-specifičnog celularnog imunskog odgovora, koji verovatno ima najveći uticaj na dužinu trajanja i težinu bolesti⁵.

Nakon primarne infekcije, VZV se stacionira u senzitivnim ganglionima kranijalnih nerava i zadnjih korenova kičmene moždine, autonomnim ganglionima enteričnog nervnog sistema i astrocitima, gde dugo ostaje u latentnom stanju^{6,8}. Navode se dva potencijalna mehanizma širenja virusa do ciljnih nervnih ćelija: hematogena diseminacija u sklopu viremijskog stadijuma infekcije ili retrogradno širenje virusa aksonskim putem sa inficirane kože⁹. Iako precizni mehanizmi uspostavljanja latencije i kasnije reaktivacije VZV još uvek nisu utvrđeni, smatra se da tokom latentnog perioda specifični imunitet domaćina sprečava virusnu replikaciju. Prema Houp-Simpsonovoj hipotezi (*Hope-Simpson's hypothesis*) „progresivnog imuniteta“, VZV-specifična imunološka odbrana se održava periodičnom, supkliničkom reaktivacijom virusa, kao i kontaktima sa obolelima od varicele i HZ¹⁰. Ovu teoriju podržava i značajno manja učestalost HZ kod pedijatarata, koji usled česte profesionalne ekspozicije održavaju adekvatan imunitet koji sprečava virusnu replikaciju¹¹. Dosadašnja saznanja ukazuju da je celularni imunitet domaćina od ključnog značaja

za održavanje latentne infekcije¹². Slabljenje virus-specifičnog celularnog imuniteta u starosti i u stanjima imunosupresije povećava rizik od reaktivacije VZV, što se klinički manifestuje kao HZ. Pošto i živi, atenuisan virus, koji se nalazi u vakcini protiv varicele, takođe može uzrokovati latentnu infekciju praćenu kasnijom reaktivacijom, pojava HZ se registruje i kod osoba koje su vakcinisane protiv VZV⁸. Reaktiviran virus se prvobitno umnožava u senzitivnim ganglionima, gde izaziva inflamaciju i hemoragičnu nekrozu nervnog tkiva¹³. U daljem toku dovodi do zapaljenja senzitivnih nerava, preko kojih se širi do dermatoma, odnosno područja kože koje taj nerv inervira, gde izaziva karakterističnu vezikuloznu erupciju⁶. Kao i kod varicele, nakon formiranja kruste, obolele osobe više nisu kontagiozne za okolinu¹⁴.

Iako postoji malo podataka koji se odnose na rizik transmisije VZV kod obolelih od HZ, procenjuje se da on iznosi oko 20% rizika koji postoji kod varicele¹⁵. Do skora se verovalo da se transmisija kod HZ odvija isključivo direktnim kontaktom sa inficiranim sadržajem vezikula, međutim, brojne publikacije ukazuju na mogućnost širenja VZV udisanjem aerosolizovanih virusnih partikula koje potiču iz tečnosti vezikula¹⁶. Procenjuje se da osobe koje imaju promene na pokrivenim zonama (trup) imaju podjednaku verovatnoću širenja VZV kao i pacijenti koji imaju promene na otkrivenim delovima tela (lice, ruke)¹⁷. Pored toga, kod većine pacijenata sa HZ detektovano je prisustvo viremije, sa potencijalnim rasejavanjem VZV do respiratorne sluzokože i orofarinksa, što ukazuje na mogućnost prenošenja virusa kapljičnim putem¹⁸. PCR testom potvrđeno prisustvo virusa u serumu i mononuklearnim ćelijama periferne krvi podržava hipotezu da je HZ sistemski bolest sa kutanim manifestacijama, a ne isključivo dermatološko oboljenje¹⁹.

Epidemiologija i faktori rizika

Herpes zoster, zbog svoje učestalosti i pridruženih komplikacija, predstavlja značajan problem u oblasti javnog zdravlja. Prema istraživanjima sprovedenim u različitim populacijama, prethodnu ekspoziciju VZV imalo je čak i do 99% odraslih osoba, dok globalna seropozitivnost na VZV kod dece i adolescenata iznosi iznad 90%, zbog čega veliki procenat stanovništva podleže riziku od njegove reaktivacije^{20,21}. Kada je u pitanju stanovništvo Srbije, seropozitivnost na VZV registrovana je kod 84% stanovnika Vojvodine²².

Potvrđeno je da incidencija i težina HZ progresivno raste sa godinama starosti zbog slabljenja virus-specifičnog celularnog imuniteta²³. Rezultati različitih studija pokazuju da životni rizik za pojavu HZ u opštoj populaciji iznosi između 15% i 30%, dok je kod osoba starijih od 85 godina taj rizik značajno uvećan i dostiže vrednost do 50%^{16,24}. Takođe, pojava postherpetične neuralgije, najčešće komplikacije HZ, koja se inače retko sreće kod osoba mlađih od 50 godina, prisutna je kod 12% osoba u starijim uzrasnim grupama²⁴. Imunosupresija uzrokovana virusom humane imunodeficientije (*Human Immunodeficiency Virus – HIV*), različitim oblicima limfoma i leukemija, transplantacijom

koštane srži i čvrstih organa i primenom imunosupresivnih lekova, takođe značajno povećava učestalost reaktivacije VZV^{23, 25}. Rezultati skorašnje studije sprovedene u Indiji ukazuju na značajnu povezanost HZ i megaloblastne anemije u pedijatrijskoj populaciji. Kao glavni uzroci megaloblastne anemije navode se deficit vitamina B12 i folne kiseline⁶.

Kada su u pitanju lekovi, osim prethodno pomenute imunosupresivne terapije, zapažena je povećana učestalost HZ infekcija kod osoba koje se leče primenom TNF- α inhibitora. Ova grupa lekova predstavlja imunomodulatorne agense koji se koriste u terapiji različitih hroničnih, inflamatornih bolesti. Neželjeni efekti povezani sa njihovom primenom uključuju i generalnu podložnost infekcijama i reaktivaciji latentnih virusa, koja se odnosi i na VZV²⁶. Osim toga, primena statina značajno povećava rizik za pojavu HZ, najverovatnije usled negativnog uticaja ove grupe lekova na T-ćelijsku aktivaciju i proliferaciju²⁷. Reaktivacija VZV je opisana i kao neželjeni efekat kovid 19 vakcinacije⁶.

Postojanje pozitivne porodične anamneze povećava rizik za nastanak HZ. Posmatrano u odnosu na pol, iako žene u većoj meri dolaze u kontakt sa dekom obolelom od varicele, pokazana je blago povećana incidencija HZ kod osoba ženskog pola u odnosu na muškarce, što je u suprotnosti sa Houp-Simpsonovom hipotezom „progresivnog imuniteta“¹⁶. Na drugoj strani, osobe crne rase imaju manji rizik obolevanja u odnosu na belce, verovatno zbog razlika u strukturi domaćinstva i povećanoj ekspoziciji obolelima od varicele tokom života, što podržava teoriju protektivnog uticaja povremenog kontakta sa VZV²⁵.

Iako su mehanizmi reaktivacije VZV na molekularnom nivou veoma kompleksni i još uvek nedovoljno ispitani, potvrđeno je da ultravioletno zračenje (UV) podstiče reaktivaciju virusa, slično kao i kod infekcija uzrokovanih *herpes simplex virusima*. Uzrok tome verovatno leži u uticaju ekspozicije UV zračenju na imunološki sistem i supresije VZV-indukovanog celularnog imuniteta²¹. Potvrđeno je da trauma i stres imaju sličan učinak²⁵.

Rezultati velike, mešovane studije slučajeva i kontrola prikazuju povećan rizik obolevanja od HZ kod pacijenata sa: reumatoidnim artritismom, lupus eritematodesom, inflamatornim bolestima creva, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, astmom, dijabetes melitusom tip 1, hroničnim bolestima bubrega i depresijom. Pri tome je povećanje rizika posebno izraženo u mlađim uzrasnim grupama²⁴. Kod pacijenata sa autoimunskim bolestima, ova povezanost se delimično može objasniti uzimanjem imunosupresivnih lekova, koji nezavisno od osnovne bolesti povećavaju mogućnost reaktivacije VZV. Takođe, kod obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća, primena inhalatornih i sistemskih kortikosteroida može uticati na povećanu učestalost HZ. Nezavisno od primenjene terapije, povećan rizik za nastanak HZ kod ovih oboljenja dovodi se u vezu sa imunološkom disregulacijom i negativnim uticajem na celularni imunski odgovor²⁴.

Iako programi vakcinacije protiv varicele značajno redukuju incidenciju ove bolesti i učestalost pratećih komplikacija, pojedine studije ukazuju da smanjena ekspozicija VZV, u sredinama koje sprovode aktivnu imunizaciju protiv varicele,

dovodi do izostanka periodične stimulacije imunskog odgovora i slabljenja celularnog imuniteta osoba sa latentnom infekcijom, što za posledicu ima povećan rizik za nastanak HZ u tim populacijama¹⁶.

Nasuprot generalnom uverenju da se HZ javlja jednom u životu, noviji podaci ukazuju na izostanak protektivnog efekta bolesti na kasnije reaktivacije VZV. Rezultati studije sprovedene na velikom broju ispitanika pokazuju da se rekurentni HZ sreće kod 6,2% obolelih u periodu od 8 godina od infekcije, dok je kod imunokompromitovanih osoba učestalost recidiva značajno veća i dostiže vrednost od 30%²⁸. Osim kod imunosupresije, recidivi se češće javljaju kod starijih od 50 godina, kod osoba ženskog pola i kod pacijenata sa trajanjem bola dužim od 30 dana tokom prve epizode HZ²⁹.

Klinička slika

Klasičan HZ karakteriše unilateralna, dermatomska erupcija kožnih promena, kojoj prethodi prodromalni bol i parestezije, ponekad i pruritus u zahvaćenoj regiji. Promene se najčešće javljaju u području inervacije torakalnih nerava i oftalmičke grane petog kranijalnog nerva³⁰. Imaju osobinu da postepeno progrediraju od eritematoznih makula i papula u grupisane, herpetiformne vezikule, koje se pretvaraju u pustule, a zatim se sasušuju u kruste, obično u periodu između 7 i 10 dana. Kruste na kraju otpadaju, a kompletno zaceljenje se očekuje unutar mesec dana od pojave prvih simptoma³⁰. Promene mogu za sobom ostaviti ožiljke, što je naročito često kod osoba tamnije puti⁷. Intenzitet bola i težina kutanih manifestacija su obično veći kod imunokompromitovanih i starijih osoba. Ponekad su zahvaćeni susedni, čak i udaljeni dermatomi, a u retkim slučajevima sreću se i bilateralne promene^{28, 31}. Hemoragične vezikule se mogu javiti kod pacijenata na antikoagulantnoj i antiagregacionoj terapiji, kao i kod osoba koje dugotrajno uzimaju sistemske kortikosteroide. Opisane su i atipične kutane prezentacije bolesti, koje uključuju: verukozni, granulomatozni, lihenoidni i folikularni HZ i granulomatozni angiitis²⁸. Regionalna limfadenopatija je često prisutna, a približno 5% pacijenata ima sistemske manifestacije kao što su temperatura, umor i malaksalost, koje ukazuju na postojanje viremije¹⁹. U pedijatrijskoj populaciji, HZ ima iste karakteristike kao i kod odraslih osoba, ali je bol obično značajno manje izražen²⁸.

Bol koji je udružen sa HZ uključuje čitav spektar bolnih manifestacija i može se podeliti u tri faze: akutna faza, koja traje do 30 dana; subakutna faza, koja traje 30–90 dana, i postherpetična neuralgija, koja podrazumeva bol koji traje duže od 90 dana od pojave prvih simptoma³¹.

Bol u predelu zahvaćenog dermatoma se obično javlja 1–3 dana pre pojave kožnih promena, ali im može prethoditi čak i do 18 dana³¹. Prisutan je kod 70–90% pacijenata i može imitirati simptome infarkta miokarda, pleuritisa, holecistitisa, apendicitisa, tromboflebitisa, pa čak i ukazivati na bilijarne i renalne kolike^{7, 31}. Ponekad pacijenati sa dermatomskim

bolom i laboratorijski potvrđenim HZ ne razvijaju promene na koži. Ova varijanta HZ, koja se naziva *zoster sine herpete*, je posebno čest uzrok dijagnostičkih grešaka⁷. Najprecizniji način da se postavi prava dijagnoza u ovim slučajevima je detektovanje porasta IgG i IgM antitela kod ovih osoba³¹. Merenje specifičnih IgA antitela može takođe pomoći u dijagnostici, pošto je kod akutnih infekcija nivo ovih antitela u porastu, čak i ranije u odnosu na IgM antitela²⁸.

Kod imunokompetentne dece i mlađih odraslih osoba, bol obično prolazi sa otpadanjem kruste, ali kod značajnog broja pacijenata može trajati mesecima, čak i godinama nakon akutne erupcije⁷. Postherpetična neuralgija je hronična sekvela HZ i po definiciji se odnosi na bol koji perzistira duže od 90 dana od pojave kožnih promena²⁸. Predstavlja najčešću komplikaciju HZ koja vremenom postepeno prolazi. Samo se kod 1–2% pacijenata bol u zahvaćenoj regiji održava i godinu dana nakon akutne infekcije³¹. Incidencija i težina postherpetične neuralgije progresivno rastu sa godinama starosti i obično se sreću kod pacijenata starijih od 50 godina. Osim uzrasta, povećan rizik za nastanak ove komplikacije postoji kod osoba ženskog pola, prisustva više od 50 lezija, kranijalne ili sakralne lokalizacije promena, postojanja prodromalnog bola i hemoragičnih vezikula. Takođe, osobe sa oftalmičkom formom HZ, praćenog keratitisom ili intraokularnom inflamacijom, imaju povećan rizik za nastanak postherpetične neuralgije³¹.

HZ u većini slučajeva ima dobru prognozu. Međutim, ako se izuzme bol koji se javlja u sklopu bolesti, kod oko 14% pacijenata dolazi do pojave komplikacija u koje se ubrajaju: diseminacija promena izvan zahvaćenog dermatoma, Remzi Hantov sindrom (*Ramsay Hunt syndrome*), herpetični meningitis/meningoencefalitis, oftalmološke komplikacije, superinfekcija i visceralna diseminacija VZV³². Prema rezultatima pojedinih studija, procenjuje se da čak do 19,2% pacijenata sa HZ zahteva bolničko lečenje, dok stopa mortaliteta iznosi 0,85%³³.

Diseminovana forma HZ se po pravilu javlja kod imunokompromitovanih osoba. Obično počinje kao dermatomska erupcija sa diseminacijom u daljem toku, ali promene mogu od početka biti diseminovane i nalikovati variceli. Kožne promene može pratiti i sistemska diseminacija sa zahvatanjem pluća, jetre i CNS, koja se kod 5–15% završava smrtnim ishodom, najčešće kao posledicom pneumonije³⁰. Oftalmički HZ je udružen sa visokim rizikom od potencijalnih komplikacija, naročito u slučaju zahvatanja nazocilijarne grane oftalmičkog nerva, na koju može ukazati Hačinsonov znak (*Hutchinson's sign*), tj. pojava lezija na vrhu i stranama nosa. Od oftalmoloških komplikacija opisuju se akutni i odloženi keratitis, uveitis, konjuktivitis, skleritis, retrakcija kapaka, okulomotorna pareza, paralitička ptoza, glaukom, optički neuritis, pa čak retinalna nekroza sa rizikom od bilateralnog slepila. Oftalmološke komplikacije se mogu javiti odloženo u odnosu na početak bolesti, čak do 4 nedelje od pojave prvih simptoma, stoga je kod ovih pacijenata neophodno redovno praćenje od strane oftalmologa³¹. *HZ oticus* se karakteriše zahvatanjem VII i VIII kranijalnog nerva. Nastaje usled

reaktivacije VZV u genikulatnom ganglionu. Karakteriše se bolom u uhu i vezikuloznom erupcijom u predelu aurikule, u spoljašnjem ušnom kanalu, ponekad i na prednje 2/3 jezika, a ovi simptomi mogu biti praćeni vrtoglavicom, mučninom, oslabljenim sluhom, kao i istostranom paralizom facijalnog nerva – Remzi Hantov sindrom²⁸. Pošto se kao potencijalne komplikacije opisuju tinitus, otalgija, osteonekroza i gluvoća, neophodna je što ranija terapijska intervencija kod ovih pacijenata³¹. Pored napred pomenutog, pacijenti sa HZ imaju povećan rizik od pojave vaskulopatija, moždanih i srčanih udara tokom prve 4 nedelje od početka bolesti, što dodatno doprinosi morbiditetu i mortalitetu obolelih^{28, 34}.

Faktori rizika za nastanak teških formi HZ, koje prati povećana učestalost kutane i/ili sistemske diseminacije i teži oblici postherpetične neuralgije, obuhvataju: starost > 50 godina, umeren ili izražen prodromalni bol, prisustvo imunosupresije različite etiologije, uključujući i primenu imunosupresivne terapije. Takođe, određeni klinički znaci u ranim fazama bolesti mogu nagovestiti nastanak komplikacija. U njih se ubrajaju: prisustvo satelitskih lezija (pojedinačne promene nalik variceli izvan zahvaćenog dermatoma), teška forma kutane erupcije, prisustvo promena u različitim fazama razvoja, zahvaćenost više dermatoma – multisegmentalni HZ, poremećaj opšteg stanja i prisustvo meningealnih ili neuroloških znakova³¹.

Dijagnostičke procedure

U najvećem broju slučajeva HZ ima tipičnu kliničku prezentaciju, što omogućava postavljanje dijagnoze samo na osnovu kliničke slike, bez potrebe za dopunskim ispitivanjima. Kao što je prethodno pomenuto, kod imunokompromitovanih osoba može doći do diseminacije promena, koje klinički podsećaju na varicelu. Takođe, pacijenti sa transplantiranim čvrstim organima imaju naglašenu sklonost ka pojavi atipičnih formi bolesti, čak mogu i razviti sistemske komplikacije bez prisustva kožnih manifestacija. Kod ovih osoba dopunska laboratorijska ispitivanja su neophodna radi postavljanja adekvatne dijagnoze³⁵.

Brze dijagnostičke metode uključuju *Polymerase Chain Reaction (PCR)* i *Direct Fluorescent Antibody (DFA) test*. *Real-time PCR* test odlikuje najveća senzitivnost i specifičnost, te stoga predstavlja metodu izbora u dijagnostici VZV. U situacijama kada PCR test nije dostupan, savetuje se primena DFA testa, koji je manje specifičan i komplikovaniji za primenu. Iako je kultivisanje virusa visoko specifična dijagnostička metoda, koja može pomoći u razlikovanju VZV od drugih virusnih patogena, značajno manja senzitivnost testa i odloženo dobijanje rezultata predstavljaju bitna ograničenja. Uzorke za laboratorijsku dijagnostiku je najbolje uzimati sa baze vezikula ispunjenih bistrim sadržajem. Kruste takođe predstavljaju pogodan materijal za PCR test. Pošto virusni proteini perzistiraju i nakon prekida virusne replikacije, PCR i DFA testovi mogu biti pozitivni i u situacijama kada su kulture sterilne. Pored toga, primenom PCR testa je često moguće ustanoviti

prisustvo DNK VZV na uzorcima salive, kao i mononuklearnih ćelija periferne krvi i seruma^{16, 19}. Elektronska mikroskopija (EM), Cankov test (*Tzank test*) i izotermalna amplifikacija posredovana petljom (*Loop-mediated Isothermal Amplification*, LAMP) se mogu koristiti u dijagnostici akutnih VZV infekcija, ali sve pomenute metode imaju nižu senzitivnost u odnosu na PCR test. Osim toga, EM i Cankov test nisu virus-specifični i potvrđuju samo prisustvo α -herpesvirusa¹⁶.

Različiti serološki testovi su dostupni za procenu VZV-indukovanog humoralnog imuniteta. Pošto većina pacijenata prethodno eksponiranih VZV doživotno zadržava prisustvo IgG antitela na VZV, njihovo određivanje ima ograničenu upotrebu i ima značaja jedino za poređenje njihovog nivoa u akutnoj i konvalescentnoj fazi. Na drugoj strani, postojanje VZV-specifičnih IgM antitela u serumu ukazuje na skorašnju ekspoziciju VZV, ali ne može pomoći u razlikovanju primarne infekcije, reinfekcije i reaktivacije. Pored toga, IgM antitela se mogu detektovati i kod osoba koje su bile u kontaktu sa obolelima od varicele i HZ¹⁶. Merenje specifičnih IgA antitela može imati značaja u dijagnostici, pošto je kod akutnih infekcija nivo ovih antitela u porastu, čak i ranije u odnosu na IgM antitela²⁸.

Pošto serološki testovi mogu dati lažno negativne rezultate kod imunokompromitovanih osoba i u ranim fazama infekcije VZV, kao i lažno pozitivne rezultate nakon transfuzije krvi, ne preporučuje se njihova primena u slučaju sumnje na akutnu infekciju VZV u ovim situacijama³⁵.

U retkim situacijama, posebno kod atipičnih formi HZ, neophodna je biopsija kože. Histološku sliku karakteriše balonska degeneracija keratinocita i akantoliza, sa stvaranjem intraepidermalnih vezikula. Karakteristične su i multinuklearne džinovske ćelije sa akumulacijom nuklearnog materijala na periferiji³⁶.

Pored dijagnostičkih postupaka usmerenih na dokazivanje prisustva VZV infekcije, kod svih pacijenata sa HZ mlađih od 50 godina savetuje se testiranje na HIV. To se posebno odnosi na slučajeve multidermatomskog zahvatanja, postojanja promena u različitim fazama razvoja, rekurentnog HZ i postojanja drugih faktora rizika za HIV infekciju²⁸. Iako za sada ne postoji konsenzus eksperata u vezi sa potrebom skrininga za detekciju maligniteta kod starijih osoba, dopunske dijagnostičke procedure se ne preporučuju kod HZ koji ima uobičajeni klinički tok²⁸.

Terapija

Terapija HZ usmerena je na smanjenje bola u akutnoj fazi, smanjenje opsežnosti i dužine trajanja kožnih promena i na prevenciju ili ublažavanje hroničnog bola, kao i drugih akutnih i hroničnih komplikacija²⁸.

Sistemske antivirusne agensi koji se standardno primenjuju u lečenju HZ uključuju: aciklovir (koji se primenjuje peroralno i intravenski) i njegove nukleozidne analoge: valaciklovir, famciklovir i brivudin, koji se daju isključivo oralnim

putem²⁸. Aciklovir je sintetski purinski nukleozidni analog, visoko aktivan protiv VZV, dok je njegova toksičnost za zdrave ljudske ćelije mala. Inhibitorna aktivnost aciklovira prema VZV je visoko selektivna zbog njegovog afiniteta za enzim timidin kinazu (TK) koju kodira VZV. Ovaj virusni enzim konvertuje aciklovir u aciklovir monofosfat, koji se dalje, pomoću ćelijskih enzima, konvertuje do difosfata i konačno do trifosfata, koji zaustavlja replikaciju virusne DNA. To se postiže: 1) kompetitivnom inhibicijom virusne DNA polimeraze, 2) inkorporiranjem u virusnu DNA, što dovodi do njenog prekida i 3) inaktivacijom virusne DNA polimeraze. Na drugoj strani, normalne, neinficirane ćelije minimalno koriste aciklovir kao supstrat, tako da je toksičnost za ćelije domaćina zanemarljiva³⁷. Pojava sojeva VZV rezistentnih na aciklovir vezuje se za mutacije gena koji su uključeni u produkciju virusne TK. Generalno, ovaj vid rezistencije se retko sreće u kliničkoj praksi, obično kod imunokompromitovanih osoba sa hroničnim, verukoznim lezijama, kod kojih se aciklovir primenjuje u prolongiranim vremenskim intervalima^{28, 38}. Prisustvo rezistencije VZV na aciklovir treba razmotriti i u svim slučajevima odsustva kliničkog odgovora i potvrđenog prisustva virusa 10–21 dan nakon uvođenja antivirusne terapije²⁸. U slučaju rezistencije na aciklovir, može se pokušati lečenje primenom brivudina ili famciklovira. U veoma teškim slučajevima, koji ne reaguju na primenu standardne terapije, moglo bi se pokušati lečenje primenom foskarneta ili cidofovira, ali zbog ozbiljnih neželjenih reakcija povezanih sa njihovom primenom oni nisu odobreni u lečenju HZ³⁹.

Uvođenjem antivirusne terapije unutar 72 sata od pojave kožnih manifestacija, postiže se maksimalni antivirusni efekat, skraćuje se vreme koje je potrebno za potpuno zaceljivanje kožnih promena i minimizuje se bol koji se povezan sa HZ³⁰. Antivirusnu terapiju treba uvesti i nakon ovog optimalnog perioda kod osoba koje imaju nove promene, *HZ ophthalmicus* i *HZ oticus* / Remzi Hantov sindrom, kod imunokompromitovanih pacijenata, kao i kod obolelih sa znacima kutane ili sistemske diseminacije³⁹.

U terapiji lokalizovane, dermatomske forme HZ, savetuje se primena oralne antivirusne terapije u kućnim uslovima, uz česte kontrole pacijenta. Standardno se primenjuju sledeći režimi doziranja:

- 800 mg aciklovira 5 puta dnevno
- 1000 mg valaciklovira 3 puta dnevno
- 250 mg famciklovira 3 puta dnevno
- 125 mg brivudina 1 puta dnevno

Standardna dužina primene antivirusne terapije je 7 dana, ali je treba nastaviti i duže ukoliko se javljaju nove promene. U situacijama kada se nove vezikule javljaju i posle 7 dana od početka bolesti, treba isključiti druge dijagnoze, kao i eventualnu rezistenciju na antivirusne lekove^{28, 39}.

Kod formi HZ koje su povezane sa ozbiljnim komplikacijama, kao što je *HZ ophthalmicus*, koji može ugroziti vid

pacijenta, i *HZ oticus*, koji može uzrokovati paralizu n. facijalisa, savetuje se intravenska primena aciklovira koji se standardno primenjuje u dozi od 8–10 mg/kg 3 puta dnevno tokom 7–10 dana²⁸. Intravenski aciklovir se preporučuje i u slučaju zahvatanja CNS-a i visceralnih organa, kada se savetuje primena leka u dozi do 15 mg/kg 3 puta dnevno u trajanju do 3 nedelje³⁹. Pored toga, kod svih imunokompromitovanih pacijenata, prisustva lezija na glavi i vratu (naročito kod starijih osoba), postojanja hemoragičnih/nekrotičnih i mukoznih promena, zahvatanja više od jednog dermatoma, prisustva satelitskih ili diseminovanih lezija, savetuje se primena venske terapije³⁹. Intravensku primenu leka treba razmotriti kod svih pacijenata sa oštećenom crevnom resorpcijom.

Iako pojedine studije ukazuju na bolju terapijsku efikasnost valaciclovira, famciclovira i brivudina u odnosu na oralnu formulaciju aciklovira, ne postoje dokazi koji bi podržali njihovu superiornost u smanjenju učestalosti komplikacija, uključujući kutanu i sistemsku diseminaciju^{28, 39}. Aciklovir ima prednost nad ostalim lekovima zbog široke dostupnosti i najniže cene. U lečenju HZ infekcije posebno su pogodne formulacije od 400 mg i 800 mg koje smanjuju ukupan broj tableta potreban u dnevnoj terapiji. Time se, pored olakšane primene, sprečava nastanak bezrazložne zabrinutosti pacijenta vezane za uzimanje velikog broja tableta u pojedinačnim dozama, što se povoljno odražava i na komplijansu. Za razliku od aciklovira, brivudin je veoma pogodan zbog načina doziranja (1 puta dnevno), ali nije dostupan u svim zemljama i kontraindikovano je kod imunosuprimiranih osoba zbog potencijalnih fatalnih ukrštenih reakcija sa drugim lekovima koji se primenjuju u lečenju ovih pacijenata²⁸. Generalno, prilikom izbora optimalnog antivirusnog leka, treba sagledati učestalost doziranja, cenu terapije, komorbiditete i ukrštene reakcije sa drugim lekovima.

Prilikom primene aciklovira, valaciclovira i famciclovira potrebno je prilagođavanje doze leka u odnosu na bubrežnu funkciju. Kod svih pacijenata sa poznatim ili suspektnim oslabljenim radom bubrega, neophodno je proveriti vrednost kreatinina pre uvođenja terapije i prilagoditi dozu leka prema dobijenim vrednostima²⁸. Kod ove grupe pacijenata savetuje se primena brivudina, čije su koncentracije manje zavisne od bubrežne ekskrecije, ili intravenskog aciklovira, koji se daje u prilagođenim dozama, uz stalni monitoring bubrežne funkcije u hospitalnim uslovima³⁹.

Zbog antiinflamatornog efekta, sistemska kortikosteroidna terapija se primenjuje u specifičnim situacijama u lečenju HZ. Kod pacijenata sa akutnom retinalnom nekrozom (kao komplikacijom oftalmičkog HZ) inicijalno se preporučuje terapija intravenskim aciklovirom (10 mg/kg, 3 puta dnevno) 7–10 dana, uz istovremenu primenu opšte kortikosteroidne terapije u dozama ekvivalentnim 0,5–1,0 mg/kg prednizolona, dok se u daljem toku savetuje nastavak lečenja oralnim aciklovirom (800 mg, 5 puta dnevno) u trajanju od 3–4 meseca. Takođe, savetuje se primena topikalnih kortikosteroida kao adjuvantna antiinflamatorna terapija³⁹. Kombinovana primena intravenskog aciklovira i sistemskih

kortikosteroida u trajanju 7–10 dana se savetuje i kod Remzi Hantovog sindroma, kao i u slučajevima izraženog bola i paralize kranijalnih nerava³⁹. Povoljan terapijski efekat opšte kortikosteroidne terapije je najverovatnije uslovljen redukcijom inflamatornog edema i dekompresijom nerava unutar kranijalnih kanala. Kod Remzi Hantovog sindroma, po završetku primene intravenskog aciklovira i sistemske kortikosteroidne terapije, savetuje se nastavak lečenja oralnim aciklovirom u trajanju 7–14 dana²⁸.

Kada su u pitanju specifične populacije, ne savetuje se rutinska primena sistemskih antivirusnih lekova u terapiji HZ u dečijem uzrastu. Izuzetak predstavljaju deca sa povećanim rizikom za nastanak komplikacija, ukoliko potencijalna dobrobit prevazilazi terapijski rizik. Zbog nedostatka definitivnog zaključka o bezbednosti primene antivirusnih lekova u trudnoći, slično pravilo se odnosi i na trudnice. Pošto dosadašnja istraživanja nisu pokazala povećanu učestalost razvojnih anomalija kod velikog broja dece čije su majke primenjivale aciklovir u trudnoći, ukoliko postoji potreba za uvođenjem antivirusne terapije, lečenje treba sprovoditi primenom ovog leka. Kada su u pitanju drugi antivirusni agensi, zbog nedostatka dovoljno podataka o njihovoj primeni u trudnoći, nije moguće izneti bilo kakve zaključke²⁸.

Terapija akutnog bola u sklopu HZ treba da bude prilagođena njegovoj težini procenjenoj na osnovu validiranih mernih instrumenata (npr. vizuelna analogna skala). Cilj terapije je optimalno ublažavanje bola ili, kad to nije moguće, svođenje bola na podnošljiv nivo. U slučaju bola slabog intenziteta, primenjuju se nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) ili drugi neopijatni analgetici. Kod postojanja bola srednje jačine, koriste se NSAIL ili slabi opijati, dok se u slučaju jakog bola kombinuju neopijatni analgetici sa jakim opijatima. Zbog postojanja neuropatske komponente bola, ukoliko je akutan bol izražen i postoje drugi rizici za nastanak postherpetične neuralgije, treba razmotriti uvođenje tricikličnih antidepresiva (npr. amitriptilin) ili antiepileptika (npr. preglabalin i gabapentin). Ukoliko dođe do postizanja adekvatnog terapijskog odgovora, treba prvo obustaviti opijatne analgetike, a u daljem toku NSAIL. Ukoliko bol prerezistira duže od 30 dana, savetuje se pregled specijaliste za lečenje bola²⁸.

Topikalna terapija treba da bude prilagođena fazi u kojoj se kutane lezije nalaze. Od nje se ne očekuje značajan antivirusni učinak, već je njen cilj prvenstveno prevencija sekundarne infekcije, ublažavanje subjektivnih tegoba tokom akutne faze HZ i povoljan uticaj na zarastanje²⁸. Na početku bolesti se mogu primenjivati blagi antiseptici ili 0,9% NaCl rastvor tokom 20–30 minuta 4–6 puta dnevno³⁹. Ova terapija se primenjuje do sasušivanja promena, a nakon toga se preporučuju antiseptici u vidu gela²⁸. Efikasnost primene topikalne antivirusne terapije nije potvrđena, dok se primena topikalnih anestetika i kapsaicina ne savetuje od strane eksperata. U lečenju oftalmičke forme HZ savetuje se primena okularne formulacije aciklovira 5 puta dnevno, kao i primena topikalnih steroida sa oprezom³⁹.

Prevenција

Do sada su od strane Američke agencije za hranu i lekove (*U.S. Food and Drug Administration* – FDA) odobrene dve vakcine u prevenciji HZ i pratećih komplikacija: 1) živa, atenuirana zoster vakcina (Zostavax®), odobrena 2006. godine i 2) rekombinantna zoster vakcina (Shingrix®), odobrena 2017. godine, koje utiču na poboljšanje celularnog imuniteta domaćina i primenuju se kod starijih od 50 ili 60 godina, u zavisnosti od državnih preporuka. Zbog slabljenja protektivnog učinka Zostavax® vakcine, kod skoro polovine pacijenata 3 godine po vakcinaciji, Zostavax® se od 2020. godine ne preporučuje u prevenciji HZ. Pored toga, Zostavax® se pokazao manje efikasnim kod starih osoba, kontraindikovano je kod trudnica i u stanjima imunosupresije²⁵.

Na drugoj strani, u dve velike studije koje su obuhvatile preko 15.000 osoba starijih od 50 godina i skoro 14.000 osoba starijih od 70 godina, Shingrix® vakcina je pokazala efikasnost u prevenciji HZ kod $\geq 90\%$ slučajeva, dok je u prevenciji postherpetične neuralgije efikasnost procenjena na $\geq 89\%$. Nezavisno od uzrasta pacijenta, dokazano je da se celularni i humoralni imunski odgovor nakon vakcinacije Shingrix® vakcinom održavaju 9 godina²⁸.

Uprkos tome što je potvrđeno da vakcine redukuju incidenciju HZ i sprečavaju nastanak komplikacija, uključujući i postherpetičnu neuralgiju, kod zdravih osoba starije životne dobi njihova dostupnost i primena su još uvek ograničeni^{17,32}.

Zaključak

Herpes zoster, zbog svoje učestalosti i pridruženih komplikacija, predstavlja značajan problem u oblasti javnog zdravlja. Usled globalnog povećanja broja ljudi sa kompromitovanim imunskim sistemom, bilo zbog starosti, bolesti ili primene imunosupresivne terapije, došlo je do značajnog porasta populacionog rizika za nastanak HZ i postherpetične neuralgije kao najčešće posledice ove bolesti. Iz tog razloga, kao i zbog moguće uloge HZ u nastanku vaskulopatije, moždanih i srčanih udara, aktuelne ekspertske preporuke usmerene su prvenstveno na prevenciju HZ sveobuhvatnom vakcinacijom starijeg stanovništva, kao i na rano uvođenje antivirusne terapije, odmah po pojavi prvih simptoma. Na taj način se u velikoj meri smanjuje morbiditet, mortalitet, pojava komplikacija i poboljšava se kvalitet života obolelih osoba, čime se ujedno smanjuju troškovi lečenja, ekonomsko i socijalno opterećenje.

Abstract

Herpes zoster (HZ) is a common, infectious vesicular dermatosis caused by the reactivation of the *varicella-zoster virus* (VZV). It is a common clinical problem, especially in people over 50 and immunocompromised patients. Treatment of HZ consists of antiviral drugs, analgesics in the control of acute pain and adequate topical therapy that prevents the occurrence of secondary infection and promotes healing process.

This paper presents the most important information related to the etiology and pathogenesis of HZ, epidemiological data and so far known risk factors, the spectrum of clinical manifestations and methods used in the diagnosis of this disease. Therapeutic modalities used in the treatment of HZ and accompanying complications are especially presented, and the need for the timely introduction of antiviral therapy is emphasized, as well as the importance of preventive vaccination of older age groups.

Herpes zoster, due to its frequency and associated complications, is a significant public health problem. Due to the global increase in the number of people with compromised immune systems, whether due to age, disease or immunosuppressive therapy, there has been a significant increase in population risk for HZ and postherpetic neuralgia as the most common complication of this disease. For that reason, as well as due to the possible role of HZ in the development of vasculopathy, strokes and heart attacks, experts strongly recommend prevention of HZ by comprehensive vaccination of the elderly.

Keywords: *Varicella-zoster virus*, Herpes zoster, postherpetic neuralgia, epidemiology, complications, therapy, prevention

Literatura

1. Bader MS. Herpes Zoster: Diagnostic, Therapeutic, and Preventive Approaches, Postgraduate Medicine. 2013 Sep;125(5):78-91.
2. Shaw J, Gershon AA. Varicella Virus Vaccination in the United States. *Viral Immunol.* 2018; 31(2):96-103.
3. Li Y, Zhu B. Genotyping of clinical varicella-zoster virus isolates collected from Yunnan in Southwestern China. *Biomed Rep.* 2016 Feb;4(2):209-14.
4. Centers for Disease Control and Prevention. The Pink Book: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 14th ed.; 2021. Accessed February 2022 at: <https://www.cdc.gov/chickenpox/hcp/index.html#transmission>.
5. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9(3):361-81.
6. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses.* 2022 Jan 19;14(2):192.
7. McCrary ML, Severson J, Tyring SK. Varicella zoster virus. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(1):1-14.
8. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Jul 2;1:15016.
9. Kennedy PG, Rovnak J, Badani H, Cohrs RJ. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J Gen Virol.* 2015; 96(Pt 7): 1581-602.
10. Harpaz R, van Hoek AJ. Point-Counterpoint: The Hope-Simpson Hypothesis and Its Implications Regarding an Effect of Routine Varicella Vaccination on Herpes Zoster Incidence. *J Infect Dis.* 2018 Sep 22;218(suppl_2):S57-S62.
11. Solomon BA, Kaporis AG, Glass AT, Simon SI, Baldwin HE. Lasting immunity to varicella in doctors study (L.I.V.I.D. study). *J Am Acad Dermatol.* 1998 May;38(5 Pt 1):763-5.
12. Guzzetta G, Poletti P, Del Fava E, Ajelli M, Scalia Tomba GP, et al. Hope-Simpson's progressive immunity hypothesis as a possible explanation for herpes zoster incidence data. *Am J Epidemiol.* 2013 May 15;177(10):1134-42.
13. Gilden D, Mahalingam R, Nagel MA, Pugazhenti S, Cohrs RJ. Review: The neurobiology of varicella zoster virus infection. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011 Aug;37(5):441-63.
14. Blair RJ. Varicella Zoster Virus. *Pediatr Rev.* 2019 Jul;40(7):375-7.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Book: Health Information for International Travel; 2020. Accessed February 2022. Available at: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/varicella-chickenpox>.
16. Schmid DS, Jumaan AO. Impact of varicella vaccine on varicella-zoster virus dynamics. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Jan;23(1):202-17.
17. Lachiewicz AM, Srinivas ML. Varicella-zoster virus post-exposure management and prophylaxis: A review. *Prev Med Rep.* 2019 Nov 6;16:101016.
18. Hatsushika Y, Nii I, Taniguchi T. Varicella caused by airborne transmission of a localised herpes zoster infection in a family. *BMJ Case Rep.* 2021;14(9):e243217.
19. Satyaprakash AK, Tremaine AM, Stelzer AA, Creed R, Ravanfar P, Mendoza N, et al. Viremia in acute herpes zoster. *J Infect Dis.* 2009 Jul 1;200(1):26-32.
20. Johnson BH, Palmer L, Gatwood J, Lenhart G, Kawai K, Acosta CJ. Annual incidence rates of herpes zoster among an immunocompetent population in the United States. *BMC Infect Dis.* 2015;15:502.
21. Bakker KM, Eisenberg MC, Woods R, Martinez ME. Exploring the Seasonal Drivers of Varicella Zoster Virus Transmission and Reactivation. *Am J Epidemiol.* 2021 Sep 1;190(9):1814-20.
22. Medić S, Petrović V, Milosević V, Lozanov-Crvenković Z, Brkić S, Andrews N, et al. Seroepidemiology of varicella zoster virus infection in Vojvodina, Serbia. *Epidemiol Infect.* 2018 Sep;146(12):1593-601.
23. John AR, Canaday DH. Herpes Zoster in the Older Adult. *Infect Dis Clin North Am.* 2017 Dec;31(4):811-26.
24. Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Langan SM. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ.* 2014 May 13;348:g2911.
25. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Jan 9;7(1):ofaa005.
26. Di Costanzo L, Ayala F, Megna M, Gaudiello F, Patri A, Balato N. The risk of herpes zoster in the anti-TNF- α era: a case report and review of the literature. *J Dermatol Case Rep.* 2013 Mar 30;7(1):1-4.
27. Fan L, Wang Y, Liu X, Guan X. Association between statin use and herpes zoster: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019 Feb 13;9(2):e022897.
28. Gross GE, Eisert L, Doerr HW, Fickenscher H, Knuf M, Maier P, et al. S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020 Jan;18(1):55-78.
29. Kim YJ, Lee CN, Lee MS, Lee JH, Lee JY, Han K, et al. Recurrence Rate of Herpes Zoster and Its Risk Factors: a Population-based Cohort Study. *J Korean Med Sci.* 2018 Dec 20;34(2):e1.
30. Sampathkumar P, Drage LA, Martin DP. Herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Mayo Clin Proc.* 2009 Mar;84(3):274-80.
31. Werner RN, Nikkels AF, Marinović B, Schäfer M, Czarnecka-Operacz M, Agius AM, et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 1: Diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Jan;31(1):9-19.
32. Vukelić D, Orošić Končić D, Prepolec J, Škrabić I, Šupe Parun A, Skuhala T, et al. Clinical characteristics of hospitalized adults and adolescents with herpes zoster in Croatia: more than 20 years of a single-center experience. *Croat Med J.* 2020 Oct 31;61(5):401-9.
33. Bongers LD, Navarini A, Berger CT, Mueller SM. Complications and cost estimations in herpes zoster - a retrospective analysis at a Swiss tertiary dermatology clinic. *Swiss Med Wkly.* 2021 Dec 28;151:w30081.
34. Erskine N, Tran H, Levin L, Ulbricht C, Fingerroth J, Kiefe C, et al. A systematic review and meta-analysis on herpes zoster and the risk of cardiac and cerebrovascular events. *PLoS One.* 2017 Jul 27;12(7):e0181565.
35. Pergam SA, Limaye AP; AST Infectious Diseases Community of Practice. Varicella zoster virus (VZV) in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009 Dec;9 Suppl 4(Suppl 4):S108-15.
36. Hoyt B, Bhawan J. Histological spectrum of cutaneous herpes infections. *Am J Dermatopathol.* 2014 Aug;36(8):609-19.
37. King DH. History, pharmacokinetics, and pharmacology of acyclovir. *J Am Acad Dermatol.* 1988 Jan;18(1 Pt 2):176-9.
38. Nikkels AF, Snoeck R, Rentier B, Pierard GE. Chronic verrucous varicella zoster virus skin lesions: clinical, histological, molecular and therapeutic aspects. *Clin Exp Dermatol.* 1999 Sep;24(5):346-53.
39. Werner RN, Nikkels AF, Marinović B, Schäfer M, Czarnecka-Operacz M, Agius AM, et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Jan;31(1):20-29.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 07. 03. 2022.

Prihvaćeno: 29. 04. 2022.

Onlajn: 30. 06. 2022.