

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## Complications of *Varicella zoster* infection

Vaiva Būgaitė<sup>1</sup>, Greta Bulotaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

### Abstract

*Varicella zoster* is an extremely contagious virus, which belongs to the Human alphaherpesvirus species and can be transmitted either by inhaling tiny droplets of infected saliva or by direct contact with infectious liquid from the vesicles on the skin. Even after the primary acute infection called chickenpox is resolved, the virus is never completely eliminated from the body. Therefore it can reactivate and cause shingles - a painful unilateral rash that aligns with the area of the affected dermatome.

Even though chickenpox is considered to be a benign disease for children with a normal immune system, it can cause many complications for older or immunocompromised patients: postherpetic neuralgia, secondary bacterial infections, neurological complications, respiratory infections and pneumonia, trombocitopenia, vasculopathy, gastrointestinal and ophthalmological complications. Since these complications are especially dangerous to immunosuppressed patients, timely diagnosis and treatment are crucial.

**Keywords:** *Varicella zoster*, chickenpox, shingles, *Varicella zoster* infection complications.

## ***Varicella zoster* infekcijos komplikacijos**

**Vaiva Būgaitė<sup>1</sup>, Greta Bulotaitė<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva*

### **Santrauka**

*Varicella zoster* yra itin užkrečiamas žmogaus herpesvirusų šeimai priklausantis virusas, plintantis oro lašeline ir tiesioginio kontakto keliais. Ūmios pirminės infekcijos metu jis pasireiškia vėjaraupiais, tačiau niekada nėra visai pašalinamas iš organizmo ir po reaktyvacijos gali pasireikšti kaip juostinė pūslelinė - skausmingas vienpusis pūslelinis bėrimas, kurio ribos sutampa su dermatomu.

Nors paprastai normalią imuninę sistemą turintiems vaikams vėjaraupiai praeina lengvai, vyresniems ir imunokompromizuotiems asmenims gali pasireikšti komplikacijos: postherpetinė neuralgija, antrinės bakterinės infekcijos, neurologinės komplikacijos, kvėpavimo takų infekcijos ir pneumonija, trombocitopenija, vaskulopatijos, gastrointestinės ir oftalmologinės komplikacijos. Šios komplikacijos itin pavojingos imunokompromizuotiems asmenims, todėl svarbu jas laiku įtarti ir paskirti adekvatų antivirusinį gydymą.

**Raktažodžiai:** *Varicella zoster*, vėjaraupiai, juostinė pūslelinė, *Varicella zoster* infekcijos komplikacijos.

### **Įvadas**

*Varicella zoster* virusas yra vienas iš devynių žmogaus herpesvirusų, priklausančių alfa herpesvirusų šeimai, kartu su HSV1 ir HSV2. Jis turi linijinį dvigubą DNR genomą (1).

Tai itin lengvai užkrečiamas virusas, plintantis oro lašeline keliu, žmogui įkvėpus seilių lašelių su virusu, taip pat tiesioginio kontakto keliu su infekuotu skysčiu iš vėjaraupių arba juostinės pūslelinės pūslelių. Virusų inkubacinis periodas yra 10–21 dienos, bet imunokompromizuotiems asmenims šis periodas gali būti trumpesnis. Manoma, kad iš pradžių *Varicella zoster* virusas

dauginasi viršutiniuose kvėpavimo takuose ir tonzilių limfmazgiuose, o po to išplinta odoje (2).

*Varicella zoster* virusas geriausiai žinomas kaip vėjaraupių sukėlėjas. Juo Jungtinėse Amerikos valstijose per gyvenimą vidutiniškai susergera 30% populiacijos. Be to, kadangi persirgus vėjaraupiais virusas niekada iki galo nepašalinamas iš organizmo, praėjus daugeliui metų po pirminės infekcijos jis gali reaktyvuotis ir sukelti juostinę pūslelinę - skausmingą, ligai charakteringą vienpusį pūslelinį bėrimą, kurio ribos atitinka dermatomą (3). Nors sveikiems vaikams vėjaraupiai yra lengva liga, *Varicella zoster* infekcija kur kas sunkiau pasireiškia

paaugliams ir suaugusiesiems. Kasmet Jungtinėse Amerikos valstijose dėl jos hospitalizuojama daugiau kaip 11 000 žmonių, be to, šis virusas kasmet šioje šalyje nusineša 100 gyvybių (4). Ji ypač pavojinga imunokompromizuotiems asmenims, nes būtent jiems sukelia didesnę dalį komplikacijų (5).

Būtent *Varicella zoster* sukeliamos komplikacijos ir yra atsakingos už mirštamumą nuo šios infekcijos. Pavojingiausios iš jų - encefalitas, insultas, pneumonija ir vaskulopatijos. Bakterinės antrinės odos infekcijos ir pneumonija yra dažniausios komplikacijos tiek imunokompromizuotiems, tiek sveikos imuninės sistemos vaikams. Neurologinės komplikacijos yra itin retos, jų dažnis atitinka 1-3 atvejus 10 000 ūmios infekcijos atvejų (6).

### Postherpetinė neuralgija

Postherpetinė neuralgija yra juostinės pūslelinės komplikacija, pasitaikanti 1 iš 5 pacientų. Jai būdingas skausmas dermatome, kurį inervuoja nervai iš pažeisto ganglijaus. Skausmas trunka mažiausiai 90 dienų. Gydoma simptomiškai lidokainu ir gabapentinu, pregabalinu arba tricikliais antidepressantais (7).

### Antrinės bakterinės infekcijos

Pačios dažniausios *Varicella zoster* infekcijos komplikacijos yra antrinės bakterinės odos infekcijos, sukeltos *Staphylococcus aureus* ir *A. Streptococcus* (1). Jos dažnai gali pasireikšti kaip celiulitas, impetiga ar rožė (8).

A grupės streptokokų ir *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), sukeliama sunkių odos infekcijų po vėjaraupių infekcijos paskutiniais metais daugėja. Sunkiomis bakterinėmis odos infekcijomis laikomas celiulitas, nekrotizuojantis fascitas, stafilokokų ir

streptokokų toksinų sukelta liga, odos pūlinys ir *varicella gangrenosa*. Tyrimais patvirtinta, jog dažniausia vėjaraupiais sergančių vaikų hospitalizacijos priežastis yra bakterinė antrinė odos superinfekcija. Bakterinės odos superinfekcijos būdingesnės berniukams (9).

Nekrotizuojantis fascitas yra gana reta, tačiau gyvybei pavojinga *Varicella zoster* viruso infekcijos komplikacija, kurią sudėtinga atpažinti ankstyvoje stadijoje, kadangi klinika primena celiulitą. Paprastai ši komplikacija pasitaiko suaugusiems. Nekrotizuojantis fascitas yra labai greitai progresuojanti liga, pasireiškianti nekrotizuojančiomis pūslėmis, cianoze, vietiniu patinimu, karščiavimu, tachikardija, hipotenzija ir sutrikusia sąmone (10).

Tačiau nėra visiškai aišku, kodėl *Varicella zoster* infekcija yra susijusi su padidėjusia rizika susirgti invazinėmis streptokoko A formomis. Vienas iš paaiškinimų galėtų būti tai, kad invazyvi ligos forma prasideda dėl padažnėjusių paviršinių odos infekcijų sukkelto pažeisto odos apsauginio barjero. Paplitimas ir klinikinis pasireiškimas invazinės streptokoko A formos skiriasi priklausomai nuo amžiaus. Maži vaikai lyginant su kitomis amžiaus grupėmis yra labiau linkę susirgti osteomielitu, limfadenitu, tačiau rečiau toksinio šoko sindromu (11).

Manoma, jog gydymas nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) susijęs su šių infekcijų sunkumu. Tai paaiškina tam tikri patofiziologiniai mechanizmai: NVNU sutrikdo granulocitų funkciją, todėl pritraukia mažiau leukocitų, padidina citokinų produkciją ir suteikia tinkamas sąlygas stafilokokinėms ir streptokokinėms infekcijoms prasidėti. Be to, NVNU užmaskuoja infekcijos progresavimo simptomus - sumažina skausmą, tinimą ir karščiavimą, o dėl to gali vėluoti ir diagnozė bei

gydymas. Todėl rekomenduojama *Varicella zoster* infekcija sergantiems vaikams vartoti mažiau geriamųjų NVNU (9).

Be to, sergančių vaikų tėvams rekomenduojama pakirpti vaikų nagus, taip minimalizuojant bakterinės infekcijos riziką dėl kasymosi (8).

### Neurologinės komplikacijos

*Varicella zoster* infekcijos nervų sistemos komplikacijos yra gana retos, tačiau tai viena dažniausių hospitalizacijos dėl *Varicella zoster* infekcijos priežasčių (12). Neurologinės komplikacijos, susijusios su *Varicella zoster* virusu, gali būti dėl pirminės infekcijos arba susijusios su viruso reaktyvacija, kadangi virusas visą gyvenimą išlieka nugaros smegenų ganglijuose (13). Neurologinės komplikacijos, galinčios atsirasti dėl šio viruso, yra ūminis cerebelitas, encefalitas, traukuliai, insultas, meningitas, ūminis išsėtinis encefalomyelitas, *Guillan Bare* sindromas, *Ramsay Hunt* sindromas (12). Pati dažniausia neurologinė komplikacija - ūminis cerebelitas (14). Ji kur kas dažniau pasitaiko vaikams negu suaugusiems (15). Liga prasideda staiga, paprastai praėjus vienai savaitei nuo vėjaraupiams būdingo bėrimo atsiradimo, tačiau gali atsirasti ir iki 3 savaičių nuo bėrimų pradžios (16). Būdingiausia sutrikusi eisena ir koordinacija, kuri progresuoja ligos eigoje. Kiti pasitaikantys simptomai - sutrikusi kalba, vėmimas, galvos skausmas, dismetrija ir tremoras. Labai retais atvejais ši komplikacija gali baigtis su pasekmėmis - išlikusia ataksija (14).

Kita dažnai pasitaikanti neurologinė komplikacija - *Varicella zoster* encefalitas. Jo simptomai - galvos skausmas, karščiavimas, vėmimas, sutrikusi sąmonė ir traukuliai. Mirštamumas nuo *Varicella zoster* encefalito yra

apie 15 %. Sergant *Varicella zoster* viruso encefalitu likvoro paprastai randama pleocitozė ir padidėjęs baltymų kiekis. Teigiamas likvoro PGR patvirtina *Varicella zoster* infekciją. Taip pat galima atlikti ir *Varicella zoster* antikūnų testą likvoro, tačiau šis tyrimas negali būti naudojamas vienas kaip diagnostinė priemonė neurologinėms *Varicella zoster* viruso komplikacijoms patvirtinti. Tipiški kompiuterinės tomografijos radiniai yra hipodensinės temporalinės skiltys. Kartais gali būti įtrauktos ir kaktinės skiltys. Magnetinio rezonanso tyrimas rodo edeminius pokyčius su hiperdensiškumu temporalinėse skiltyse. *Varicella zoster* encefalito gydymas - intraveninis acikloviras 7 dienas arba 10-14 dienų, jeigu pacientas yra imunosupresiškas (13).

Dėl smegenų arterijų uždegimo *Varicella zoster* infekcijos metu galima ir insulto komplikacija. 2001-aisiais metais atliktame tyrime buvo palyginta, kaip išeminis insultas pasireiškia vaikams, sirgusiems vėjaraupiais, ir vaikams be šios infekcijos. Buvo nustatyta, kad *Varicella zoster* užsikrėtusiems vaikams smegenų pažeidimas buvo dažnesnis ir stipresnis. Be to, jie turėjo didesnę riziką pakartotiniams insultams bei praeinančioms smegenų išemijoms. Dažniausiai šie insultai vaikus išstinka po vėjaraupių praėjus keliems mėnesiams, todėl kartais gydytojais nesusieja šių dviejų susirgimų ir nepalaiko insulto vėjaraupių komplikacija (17).

*Varicella zoster* virusas yra antras pagal dažnumą aseptinio meningito sukėlėjas po *Enterovirus*. Suaugusiems aseptinis meningitas dažniausiai pasitaiko esant viruso reaktyvacijai, o vaikams gali būti ir dėl vėjaraupių, ir dėl viruso reaktyvacijos. *Varicella zoster* meningito prognozė gera (18). Aseptinis meningitas pasireiškia staiga atsiradusiu galvos skausmu, kaklo raumenų rigidiškumu, karščiavimu, fotofobija ir vėmimu. Taip pat smegenų likvoro randama pleocitozė, o

likvoro pasėlis yra neigiamas. Rekomenduojamas gydymas intraveniniu acikloviru 14 dienų (19) (20).

Ūminis išsėtinis encefalomyelitas yra centrinės nervų sistemos demielinizuojanti liga, kuri dažniausiai pasireiškia vaikų populiacijoje, dažnesnė tarp vyriškos lyties pacientų. Paprastai prasideda praėjus 2-4 savaitėms nuo infekcijos pasireiškimo. Encefalomyelitas iš pradžių gali pasireikšti karščiavimu, bendru nuovargiu, galvos skausmu, pykinimu ir vėmimu. Prodrominis periodas paprastai trunka 3 dienas, po kurio prasideda neurologiniai simptomai - traukuliai, ataksija, galvos nervų paralyžius, sutrikusi kalba ir encefalopatija. Apie 25% vaikų su šia komplikacija reikalinga priežiūra intensyvios terapijos skyriuose, o apie 75% jų prireikia dirbtinės plaučių ventilacijos. Diagnozei nustatyti svarbu atlikti likvoro PGR virusinės infekcijos patvirtinimui bei padaryti MRT, kuri parodo difuzinius, bilateralinius, neaiškių ribų, plačius baltosios smegenų medžiagos pažeidimus, su arba be pilkosios smegenų medžiagos pažeidimų. Iš pradžių, kol encefalomyelito diagnozė nėra aiški, infekcija gali būti gydoma antivirusiniais vaistais, bet nustačius diagnozę reikia pradėti gydyti gliukokortikoidais (21) (22).

*Ramsay Hunt* sindromą (veidinio nervo ganglioneuropatiją) sukelia *Varicella zoster* reaktyvacija genikulinio kūno ganglijuose. Sindromas pasireiškia juostinei pūslelinei būdingu skausmingu bėrimu, veido paralyžiumi, stipriu ausies skausmu, sensoriniu klausos netekimu, tinitu ir galvos svaigimu. Jeigu pažeidžiamas ir veidinis nervas, kartu pasireiškia ir skonio netekimas ipsilateraliniuose dviejuose trečdaliuose liežuvio, be to, tos pačios pusės akies ašarų liaukos nustoja skirti ašaras (23). Sergant *Ramsay Hunt* sindromu magnetinio rezonanso tyrimas gali parodyti 7 ir 8 galvinių nervų pažeidimus (18). Lyginant su Bell'o paralyžiumi (veido paralyžius be bėrimo), *Ramsay*

*Hunt* sindromo metu atsiradęs paralyžius yra labiau išreikštas ir yra mažesnė tikimybė visiškai pasveikti. Šį sindromą rekomenduojama gydyti acikloviru arba famcikloviru kartu su gliukokortikoidais, tokiais kaip prednisonas (24).

### Virsinė pneumonija

Nuo 5% iki 15% suaugusiųjų, sergančių vėjaraupiais, patiria kvėpavimo sistemos ligoms būdingų simptomų. Ar ši kvėpavimo takų infekcija progresuos iki pneumonijos, lemia šie rizikos faktoriai: nėštumas, amžius, rūkymas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga ir imunosupresija. Paprastai kvėpavimo sistemos simptomai išsivysto 1-6 *Varicella zoster* infekcijos dieną (25). *Varicella zoster* sukelta pneumonija - tai pati dažniausia ir pavojingiausia vėjaraupių komplikacija suaugusiesiems (26). *Varicella zoster* sukeltai pneumonijai itin būdingas karščiavimas, kosulys, dispnėja ir pleuros skausmas, kartais gali būti ir atsikosėjimas krauju. Pneumonija išsivysto po pūslelinio vėjaraupių bėrimo atsiradimo praėjus 3-5 dienoms, tačiau retesniais atvejais pirmiau gali pasireikšti ir respiraciniai simptomai (27).

*Varicella zoster* infekcija plaučius pasiekia plisdama kraujo keliu. Paprastai šios rūšies pneumonija pasireiškia abipusėmis plaučių limfmazgių infiltracijomis (28). Šiai pneumonijai būdingas matinio stiklo su storomis pertvaromis vaizdas ir aiškiai matomos limfmazgių infiltracijos tiriant kompiuterine tomografija (29).

Svarbu pažymėti, kad nors nėščiosioms nepadidėja rizika susirgti šios rūšies pneumonija, ji joms pasireiškia itin ūmiai (30).

Daugiau nei pusė šių komplikaciją patiriančių pacientų yra imunokompromizuoti. *Varicella zoster* pneumonija dažniau išsivysto pavasarį ir žiemą. Daliai pacientų prireikia dirbtinės plaučių ventilacijos. Nustatyta, jog steroidų terapija

nesumažina mirštamumo, kuris yra lygus maždaug 24%, bet sumažina superinfekcijos tikimybę (31). Pastebėta, kad gydymas imunoglobulinais yra efektyvus pneumonijai tik prasidėjus, tačiau ligai progresuojant šio gydymo efektyvumas krenta. Svarbiausia yra antivirusinė terapija intraveniniu acikloviru (32).

### **Trombocitopenija**

Trombocitopenija yra dažna hematologinė vėjaraupių komplikacija (33). *Varicella zoster* viruso sukelta trombocitopenija dažniausiai atsiranda ankstyvoje viremijos fazėje arba praėjus kelioms savaitėms po virusinės infekcijos. Šios komplikacijos paplitimas yra apie 22-45%. *Varicella zoster* sukeltos trombocitopenijos dažniausia yra asimptominė. Kartais gali pasireikšti odos, gleivinių kraujavimais, petechijomis ar kraujingomis pūslelėmis, kurios gydymo paprastai nereikalauja. Tačiau literatūroje yra aprašyta, jog esant labai sumažėjusiam trombocitų skaičiui, gali atsirasti intrakranijinės hemoragijos. Tokia būklė turėtų būti kuo skubiau gydoma trombocitų masės transfuzija, steroidais ir intraveniniu imunoglobulinu (34).

*Purpura fulminans* pasireiškia retai, tačiau tai yra gyvybei pavojinga būklė (35).

### **Gastrointestinės komplikacijos**

Nors gastrointestinė simptomologija yra labai reta, dažniausia šio pobūdžio komplikacija laikoma storosios žarnos pseudoobstrukcija (Ogilve sindromas). Kartais ši pseudoobstrukcija pasireiškia kelios dienos iki bėrimų atsiradimo. Dėl šios priežasties nustatyti obstrukcijos priežastį yra itin sunku, ir tai dažnai baigiasi nereikalinga operacija. Šiai pseudoobstrukcijai paaiškinti yra keletas teorijų. Viena iš jų, kad *Varicella zoster* virusas gali pažeisti

spinalinių nervų simpatinę skersinės žarnos inervaciją, o T limfocitai gali pernešti virusą į enterinius ganglijus (36).

*Varicella Zoster* hepatitis yra retai pasitaikanti komplikacija, kurios diagnozė ir gydymas dažnai yra uždelsta. Šis hepatitis iš pradžių pasireiškia stipriais pilvo ar nugaros skausmais, karščiavimu, bendru silpnumu ir nežymiu aminotransferazės rodiklio pakilimu. Deja, diagnozės nustatymas gali vėluoti dėl to, kad bėrimas būna neryškus arba jo iš viso nėra. *Varicella zoster* hepatitui diagnozuoti yra svarbu atlikti kepenų biopsiją (37).

### **Vaskulopatijos**

Reaktyvacijos fazės metu *Varicella zoster* virusas gali pasireikšti ne tik juostine pūsleline, bet ir smegenų bei ekstrakranijinių arterijų vaskulitais. Ypač svarbu šią patologiją įtarti insultą ar aneurizmą patyrusiems imunokompromizuotiems asmenims, neseniai sirgusiems *Varicella zoster* infekcija, taip pat tiems, kuriems šis susirgimas kartojasi su arba be būdingo bėrimo, kurių susirgimo etiologija neaiški bei tiems, kurie neturi insultui būdingų rizikos veiksnių. Nustatyta, kad *Varicella zoster* vaskulopatijos taip pat pažeidžia temporalines gigantinių ląstelių arteritu sergančių žmonių arterijas bei granuliomatoziniu aortitu sergančių žmonių aortas. Vaskulopatijų sukeltas uždegimas skatina ydingas patologines arterijų remodeliacijas (38). Diagnozuojant vaskulopatijas galima pasitelkti tris metodus: kompiuterinės tomografijos angiografiją, magnetinio rezonanso angiografiją arba konvencinę angiografiją. Pirmieji du metodai yra mažiau jautrūs negu konvencinė angiografija. Dažniausiai pažeidžiamos kraujagyslės yra priekinės ir vidurinės smegenų arterijos bei vidinė ir išorinė miego arterijos. Paprastai angiografija parodo kraujagyslių

konstrikciją ir okliuziją, dažnai su poststenotine dilatacija. Tačiau, jeigu angiografija neparodo jokių pokyčių, atmesti vaskulopatijos negalima, nes gali būti paveiktos labai smulkios kraujagyslės, kurių pokyčių angiografijos tyrimas neparodo (18). Būtina kuo skubiau diagnozuoti ir gydyti šią patologiją, nes negydant pacientų mirštamumas siekia net 25% (39). Sergantys *Varicella Zoster* sukelta vaskulopatija turėtų būti gydomi 14 dienų intraveniniu acikloviru. Pacientus su susilpnėjusia imunine sistema gali reikėti gydyti ilgiau. Kadangi viruso paveiktose arterijose paprastai yra uždegiminių ląstelių, rekomenduojama kartu su acikloviru skirti ir prednisono (40).

### Oftalmologinės komplikacijos

Vaikams, persirgusiems *Varicella zoster* viruso sukelta infekcija, kartais išsivysto priekinis uveitas (iridociklitas). Vyresniems suaugusiems iridociklitas dažniau būna susijęs su *Herpes zoster ophthalmicus* infekcija, kuri pasireiškia su arba be bėrimais apie *Nervus ophthalmicus* dėl *Varicella zoster* reaktyvacijos trišakio nervo ganglijuose. Be to, po to dažnai seka keratitas, kurio eiga gali būti lėtinė su dažnais recidyvais, o šie gali sukelti rainelės atrofiją, vyzdžio distorsiją ir padidėjusį akispūdį. Paprastai gydymą sudaro vietiskai naudojami steroidai ir sisteminiai antivirusiniai vaistai. Laiku diagnozavus ir paskyrus tinkamą gydymą prognozė paprastai gera (41). Retais atvejais keratitą gali sukelti ir *Varicella zoster* vakcina. Manoma, jog to priežastis gali būti su *Varicella zoster* antigenais susijęs ragenos uždegimas, kuris paprastai nesunkiai išgydomas geriamuoju acikloviru arba steroidų akių lašais (42).

Anksčiau manyta, kad ūmią tinklainės nekrozę *Varicella zoster* sukelia beveik vien tik vyresnio amžiaus pacientams, tačiau ši komplikacija

tyrimų metu buvo nustatyta ir vaikams, o dabar laikoma dažnu ūmios tinklainės nekrozės sukėlėju tarp įvairaus amžiaus žmonių (43).

### Išvados

Taigi *Varicella zoster* viruso sukelta infekcija gali būti pavojinga dėl savo komplikacijų, ypač imunokompromizuotiems ir imunosupresuotiems asmenims, pavyzdžiui kūdikiams, nėščiosioms, onkologiniams pacientams. Pačios dažniausios vėjaraupių komplikacijos yra antrinės bakterinės infekcijos, tokios kaip celiulitas, impetiga ar rožė, o juostinės pūslelinės – postherpetinė neuralgija. Pavojingiausiomis laikomos encefalitas, pneumonija, insultas ir vaskulopatijos. Todėl labai svarbu laiku diagnozuoti šią infekciją ir pradėti gydymą antivirusiniais vaistais.

### Literatūra

1. Diniz LMO, Maia MMM, Oliveira YV de, Mourão MSF, Couto AV, Mota VC, et al. Study of Complications of *Varicella-Zoster* Virus Infection in Hospitalized Children at a Reference Hospital for Infectious Disease Treatment. *Hosp Pediatr*. 2018 Jul 1;8(7):419–25.
2. Arnold N, Messaoudi I. Herpes zoster and the search for an effective vaccine. *Clin Exp Immunol*. 2017;187(1):82–92.
3. Lizzi J, Hill T, Jakubowski J. *Varicella Zoster* Virus Encephalitis. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2019 Oct 14;3(4):380–2.
4. Denny JT, Rocke ZM, McRae VA, Denny JE, Fratzola CH, Ibrar S, et al. *Varicella* Pneumonia: Case Report and Review of a Potentially Lethal Complication of a Common Disease. *J Investig Med High Impact Case Rep* [Internet]. 2018 Apr 18

- [cited 2020 Oct 25];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5912273/>
- Mirouse A, Vignon P, Piron P, Robert R, Papazian L, Géri G, et al. Severe varicella-zoster virus pneumonia: a multicenter cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 2017 Jun 7;21(1):137.
  - Arnold N, Messaoudi I. Herpes zoster and the search for an effective vaccine. *Clin Exp Immunol*. 2017;187(1):82–92.
  - Saguil A, Kane S, Mercado M, Lauters R. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Prevention and Management. *Am Fam Physician*. 2017 Nov 15;96(10):656–63.
  - Ayoade F, Kumar S. Varicella Zoster. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Oct 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448191/>
  - Bacterial Skin Infections in Children Hospitalized with Varicella: A Possible Negative Impact of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs? [Internet]. [cited 2020 Oct 25]. Available from: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/html/10.2340/00015555-0333/>
  - Cherukuri N, Madhusudan K, Rao JV, Satish K. Necrotizing fasciitis in an infant secondary to varicella zoster infection. *J Dr NTR Univ Health Sci*. 2013 Jan 1;2(1):55.
  - Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwartz B, Green K, Group the OGASS, et al. Invasive Group A Streptococcal Disease in Children and Association With Varicella-Zoster Virus Infection. *Pediatrics*. 2000 May 1;105(5):e60–e60.
  - Science M, MacGregor D, Richardson SE, Mahant S, Tran D, Bitnun A. Central nervous system complications of varicella-zoster virus. *J Pediatr*. 2014 Oct;165(4):779–85.
  - Lizzi J, Hill T, Jakubowski J. Varicella Zoster Virus Encephalitis. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2019 Oct 14;3(4):380–2.
  - Bozzola E, Bozzola M, Tozzi AE, Calcaterra V, Longo D, Krzystofiak A, et al. Acute cerebellitis in varicella: a ten year case series and systematic review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2014 Jun 19;40:57.
  - Matsuyama H, Ohi T. A case of cerebellar ataxia associated with VZV infection. *eNeurologicalSci*. 2018 Apr 12;11:9–10.
  - Paul R, Singhania P, Hashmi M, Bandyopadhyay R, Banerjee AK. Post chicken pox neurological sequelae: Three distinct presentations. *J Neurosci Rural Pract*. 2010;1(2):92–6.
  - Denny JT, Rocke ZM, McRae VA, Denny JE, Fratzola CH, Ibrar S, et al. Varicella Pneumonia: Case Report and Review of a Potentially Lethal Complication of a Common Disease. *J Investig Med High Impact Case Rep [Internet]*. 2018 Apr 18 [cited 2020 Oct 25];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5912273/>
  - Grahn A, Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system – Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect*. 2015 Sep;71(3):281–93.
  - Chen L, Xu Y, Liu C, Huang H, Zhong X, Ma C, et al. Clinical features of aseptic meningitis with varicella zoster virus infection diagnosed by next-generation sequencing: case reports. *BMC Infect Dis*. 2020 Jun 22;20(1):435.
  - Alataby H, Gautam R, Yuan M, Nfonoyim J.



- Varicella-Zoster as a Cause of Aseptic Meningitis in an Immunocompetent Young Patient With Skin Rash. *Cureus* [Internet]. 2020 Jun 21 [cited 2020 Oct 24];12(6). Available from: <https://www.cureus.com/articles/34991-varicella-zoster-as-a-cause-of-aseptic-meningitis-in-an-immunocompetent-young-patient-with-skin-rash>
21. Gray MP, Gorelick MH. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatr Emerg Care*. 2016 Jun;32(6):395–400.
  22. Cole J, Evans E, Mwangi M, Mar S. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An Updated Review Based on Current Diagnostic Criteria. *Pediatr Neurol*. 2019 Nov 1;100:26–34.
  23. Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral Causes of Hearing Loss: A Review for Hearing Health Professionals. *Trends Hear* [Internet]. 2014 Jul 22 [cited 2020 Oct 24];18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4222184/>
  24. Sweeney CJ, Gilden DH. Ramsay Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Aug;71(2):149–54.
  25. Denny JT, Rocke ZM, McRae VA, Denny JE, Fratzola CH, Ibrar S, et al. Varicella Pneumonia: Case Report and Review of a Potentially Lethal Complication of a Common Disease. *J Investig Med High Impact Case Rep* [Internet]. 2018 Apr 18 [cited 2020 Oct 25];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5912273/>
  26. Ferreira Santos C, Gomes A, Garrido A, Albuquerque A, Melo E, Barros I, et al. [Varicella zoster pneumonia]. *Rev Port Pneumol*. 2010 Jun;16(3):493–505.
  27. Chiner E, Ballester I, Betloch I, Blanquer J, Aguar MC, Blanquer R, et al. Varicella-zoster virus pneumonia in an adult population: has mortality decreased? *Scand J Infect Dis*. 2010 Mar;42(3):215–21.
  28. Ariyasu R, Nakagawa K, Ikegami N, Konishi C, Nakao S, Funazo T, et al. Varicella Reinfection with Unilateral Varicella Pneumonia. *Intern Med*. 2016 Nov 1;55(21):3143–5.
  29. Hammer MM, Gosangi B, Hatabu H. Human Herpesvirus Alpha Subfamily (Herpes Simplex and Varicella Zoster) Viral Pneumonias: CT Findings. *J Thorac Imaging*. 2018 Nov;33(6):384–9.
  30. Charlier C, Le Mercier D, Salomon LJ, Ville Y, Kermorvant-Duchemin E, Frange P, et al. Varicelle, zona et grossesse. *Presse Médicale*. 2014 Jun 1;43(6, Part 1):665–75.
  31. Mirouse A, Vignon P, Piron P, Robert R, Papazian L, Géri G, et al. Severe varicella-zoster virus pneumonia: a multicenter cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 2017 Jun 7;21(1):137.
  32. Mangioni D, Grasselli G, Abbruzzese C, Muscatello A, Gori A, Bandera A. Adjuvant treatment of severe varicella pneumonia with intravenous varicella zoster virus-specific immunoglobulins. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2019 Aug;85:70–3.
  33. Varicella induced thrombocytopenia in adults [Internet]. [cited 2020 Oct 24]. Available from: <https://www.pjms.com.pk/issues/janmar09/article/article1.html>
  34. Teng S-L, Wu C-C, Tan T-K, Tsai C-K, Lau W-H. CHICKEN POX ASSOCIATED THROMBOCYTOPENIA COMPLICATED

- WITH INTRACRANIAL HEMORRHAGE IN ADULT - REPORT OF A CASE. *Intensive Care Med.* :5.
35. Bari A ul, Rahman S ber. Hematological abnormalities in adult patients of chicken pox. *J Pak Assoc Dermatol.* 2017 Jan 3;14(4):193–7.
36. Anaya-Prado R, Pérez-Navarro JV, Corona-Nakamura A, Anaya-Fernández MM, Anaya-Fernández R, Izaguirre-Pérez ME. Intestinal pseudo-obstruction caused by herpes zoster: Case report and pathophysiology. *World J Clin Cases.* 2018 Jun 16;6(6):132–8.
37. Roque-Afonso A-M, Bralet M-P, Ichai P, Desbois D, Vaghefi P, Castaing D, et al. Chickenpox-associated fulminant hepatitis that led to liver transplantation in a 63-year-old woman. *Liver Transpl.* 2008;14(9):1309–12.
38. Nagel MA, Jones D, Wyborny A. Varicella zoster virus vasculopathy: the expanding clinical spectrum and pathogenesis. *J Neuroimmunol.* 2017 Jul 15;308:112–7.
39. Bandeira F, Roizenblatt M, Levi GC, Freitas D de, Belfort Jr. R, Bandeira F, et al. Herpes zoster ophthalmicus e vasculopatia por vírus varicella zoster. *Arq Bras Oftalmol.* 2016 Apr;79(2):126–9.
40. Nagel MA, Gilden D. Update on Varicella Zoster Virus Vasculopathy. *Curr Infect Dis Rep.* 2014 Jun;16(6):407.
41. Tugal-Tutkun I, Cimino L, Akova YA. Review for Disease of the Year: Varicella Zoster Virus-Induced Anterior Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018 Feb 17;26(2):171–7.
42. Grillo AP, Fraunfelder FW. Keratitis in association with herpes zoster and varicella vaccines. *Drugs Today Barc Spain* 1998. 2017 Jul;53(7):393–7.
43. Xu H-Y, Li M-D, Ye J-J, Zhao C, Hu Y-T, Di Y. Varicella-zoster virus as a causative agent of acute retinal necrosis in younger patients. *Chin Med J (Engl).* 2019 Mar 20;132(6):659–63.