

Ο Έρπητας Ζωστήρας στη Στοματική Γναθοπροσωπική περιοχή

A. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ¹, I. ΚΑΛΑΪΤΣΙΔΟΥ¹, Κ. ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ²

Εργαστήριο Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, Οδοντιατρική Σχολή, Α.Π.Θ.

Διευθυντής: Καθηγητής Ν. Λαζαρίδης

Herpes Zoster (HZ) of the oral and maxillofacial region- Review Article

A. PAPADOPOULOU¹, I. KALAITSIDOU¹, K. ANTONIADES²

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dental School, Aristotle University of Thessaloniki

Περίληψη

Ο έρπητας ζωστήρας (Herpes Zoster, HZ) οφείλεται στην αναζωπύρωση του ιού της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα (Varicella Zoster Virus, VZV) που λαθροβιώνει, κυρίως, στα αισθητικά γάγγλια μετά την αρχική λοίμωξη, η οποία κλινικά εκδηλώνεται ως ανεμοβλογιά. Σχετίζεται δε με την πτώση της ειδικής κυτταρικής ανοσίας, κυρίως, λόγω ηλικίας ή καταστάσεων ανοσοανεπάρκειας. Σε προσβολή των κρανιακών και ανώτερων αυχενικών γαγγλίων οι βλάβες αφορούν τη στοματογναθοπροσωπική περιοχή. Από τα κρανιακά νεύρα το τρίδυμο νεύρο έρχεται πρώτο σε συχνότητα προσβολής. Στις περισσότερες των περιπτώσεων εμπλέκεται ο οφθαλμικός κλάδος του τριδύμου (οφθαλμικός έρπητας ζωστήρας, HZO), ενώ προσβολή του δεύτερου και τρίτου κλάδου απαντάται λιγότερο συχνά. Συμμετοχή του γονατώδους, ελικοειδούς και αιθουσαίου γαγγλίου συνιστά το σύνδρομο Ramsay Hunt επιπλοκές που σχετίζονται με αυτές τις καταστάσεις είναι συχνές, πολλές φορές μη αναστρέψιμες με μεγάλο κόστος στην ποιότητα ζωής του ασθενή. Σκοπός του άρθρου είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση και παρουσίαση των βιολογικών και κλινικών παραμέτρων της VZV λοίμωξης και των κύριων εκδηλώσεων αυτής στη στοματογναθοπροσωπική περιοχή.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Έρπητας ζωστήρας των κρανιακών νεύρων, Σύνδρομο Ramsay Hunt, Οφθαλμικός έρπητας ζωστήρας

Summary

Herpes zoster (HZ) infection is the result of reactivation of latent varicella-zoster virus (VZV) mainly in sensory neurons after the initial infection which causes chicken pox. HZ is associated with the progressive decline in the VZV specific cell-mediated immunity that occurs mainly with aging or other conditions that cause immune compromise. Affection of cranial and the superior cervical ganglia is characterized by lesions at the maxillo-facial region. Among cranial nerves the trigeminal nerve is the most frequently affected one. More often the first (ophthalmic) division of the trigeminal nerve is involved (Herpes Zoster Ophthalmicus, HZO), while the affect of the second or third division is not that common. Involvement of the geniculate, auditory and vestibular ganglia causes the Ramsay Hunt syndrome. Complications associated with the above mentioned situations are common and sometimes irreversible with great impact on the patient's quality of life. We seek to make a review of the literature and present the biological and medical aspects of VZV infection and its major manifestations in the oral and maxillofacial region.

KEY WORDS: Herpes zoster of cranial nerves, Ramsay Hunt Syndrome, Herpes zoster ophthalmicus(HZO)

Εισαγωγή

Ο ιός της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα (VZV, varicella-zoster virus) αποτελεί συνήθη και με ιδιαίτερη σπουδαιότητα παθογόνο ιό για τον άνθρωπο. Οι παθολογικές καταστάσεις για τις οποίες ευθύνεται έχουν αναγνωρισθεί ήδη από την αρχαιότητα. Η πρώτη περιγραφή της νόσου αποδίδεται στον Ιπποκράτη, ενώ βλάβες ανάλογες με αυτές που προκαλούνται από τον ιό αναφέρονται και από τον Κέλσιο (2^{ος} αιώνας μ.Χ)¹. Το 1954, οι Weller και Coons απέδειξαν ότι υπάρχει πλήρης ταύτιση μεταξύ του ιού που προκαλεί την ανεμοβλογιά και αυτού του έρπητα ζωστήρα² και, το 1965, ο Hope-Simpson πρώτος ανέφερε πως ο ιός της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα ανευρίσκεται σε λανθάνουσα μορφή στα γάγγλια των αισθητικών νεύρων μετά την αρχική προσβολή³. Το 1967, ο Blackley επιβεβαίωσε την παραπάνω υπόθεση μέσω ιστολογικών μελετών με την ανεύρεση λεμφοκυτταρικών διηθήσεων σε μεγάλη έκταση τόσο του προσωπικού και τμημάτων του στατικοακουστικού νεύρου, όσο και του αιθουσαίου και ελικοειδούς γαγγλίου σε περιπτώσεις ασθενών με ωτικό έρπητα ζωστήρα⁴.

Λόγω της αύξησης της επίπτωσης του έρπητα ζωστήρα που παρατηρείται, σήμερα, θεωρούμε σκόπιμη μια σύντομη ανασκόπηση της συγκεκριμένης νοσολογικής οντότητας, καθώς και των ιδιαίτερων εκείνων εκδηλώσεων της στη στοματογναθοπροσωπική περιοχή, η οποία παρουσιάζει υψηλή συχνότητα προσβολής.

Παθογένεια

Ο νευροτρόπος αυτός ιός αναφέρεται επίσης και ως ανθρώπιος ερπητοϊός τύπου 3 και προκαλεί στον άνθρωπο την ανεμοβλογιά και τον έρπητα ζωστήρα. Η ανεμοβλογιά, οφείλεται σε πρωτοπαθή λοίμωξη και είναι λοιμώδης, επιδημική, εξανθηματική νόσος της παιδικής συνήθως ηλικίας με ήπια στις περισσότερες των περιπτώσεων πορεία. Ο έρπητας-ζωστήρας, αποτελεί υποτροπή λανθάνουσας λοίμωξης από τον ιό της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα, ο οποίος παραμένει στα αισθητικά γάγγλια των νωτιαίων ή κρανιακών νεύρων μετά την πρωτοπαθή λοίμωξη. Η νόσος εμφανίζεται σποραδικά, κυρίως, σε ενήλικες^{5,6}.

Δομή

Ο ιός της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα ανήκει στην οικογένεια των ερπητοϊών (Herpesviridae)⁷. Αποτελεί έναν από τους οκτώ τύπους ερπητοϊών που προσβάλλουν τον άνθρωπο. Το γονιδίωμά του είναι δίκλωνο DNA, που βρίσκεται μέσα σε εικοσαεδρικό καψίδιο με 162 καψομερίδια και περίβλημα. Οι γλυκοπρωτεΐνες του περιβλήματος συνιστούν τα κύρια αντιγόνα που αναγνωρίζονται από το αμυντικό σύστημα του ξενιστή. Έχει μέγεθος 150-200 nm. Στο ηλεκτρονικό μικροσκό-

πιο τα σωματίδια του ιού μοιάζουν μορφολογικά με τα σωματίδια του ιού του απλού έρπητα. Ενώ είναι σχετικά ευαίσθητος, διατηρείται επί μήνες στους -70°C^{1,5}. Αναπτύσσεται βραδέως σε καλλιέργειες κυττάρων ανθρώπου (πνεύμονα, νεφρών), με την εμφάνιση κυτταροπαθολογικών αλλοιώσεων. Στα κύτταρα σχηματίζει ενδοκυτταρικά έγκλειστα σωματίδια. Ο ιός παραμένει στα κύτταρα και δεν ανευρίσκεται στο υγρό της καλλιέργειας. Δεν είναι παθογόνος για τα πειραματόζωα, ούτε αναπτύσσεται στο έμβρυο όρνιθας, όπως ο ιός του απλού έρπητα. Τα ακριβή αίτια του τροπισμού αυτού που εμφανίζει ο VZV για ανάπτυξη σχεδόν αποκλειστικά σε κύτταρα ανθρώπου ή πρωτεύοντων δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Πιθανόν να σχετίζεται με την διαφορετική ειδικότητα που παρουσιάζουν οι επιφανειακοί υποδοχείς των κυττάρων του ανθρώπου και των ζώων για τις ιικές πρωτεΐνες προσκόλλησης. Για παράδειγμα, το ένζυμο αποδόμησης της ινσουλίνης (insulin-degrading enzyme) αναγνωρίστηκε πρόσφατα ότι αποτελεί κυτταρικό υποδοχέα που μεσολαβεί στην VZV λοίμωξη⁸. Σε μελέτη των Finnen και συν. (2006) αναφέρεται πως η αναστολή της προσβολής κυττάρων ωθηκών πειραματόζωων από τον VZV ιό επισυμβαίνει μετά την έναρξη της γονιδιακής έκφρασης αυτού⁹. Η μόλυνση από τον ιό χαρακτηρίζεται από ταχύ πολλαπλασιασμό, με καταστροφή των προσβληθέντων κυττάρων και την ικανότητα του ιού να παραμένει σε λανθάνουσα μορφή ιδιαίτερα στα κύτταρα του γαγγλιακού ιστού (φαινόμενο νευροτροπισμού)¹⁰. Τα περισσότερα γάγγλια των οπίσθιων νωτιαίων ριζών και των κρανιακών νεύρων ασθενών, που παρουσιάζουν ανοσία για τον VZV, περιέχουν ανιχνεύσιμες ποσότητες του ιού σε λανθάνουσα μορφή¹¹.

Επδημιολογία

Σε αντίθεση με την ανεμοβλογιά όπου τα περισσότερα κρούσματα λαμβάνουν χώρα στα τέλη του χειμώνα και την άνοιξη σε εύκρατες κυρίως περιοχές, η εκδήλωση του έρπητα ζωστήρα δε φαίνεται να εμφανίζει εποχιακή και γεωγραφική κατανομή καταδεικνύοντας πως το σπουδαιότερο ρόλο παίζουν παράγοντες που σχετίζονται με τον ξενιστή¹². Μελέτες σε παγκόσμιο επίπεδο συνηγορούν σε αύξηση της επίπτωσης της βαρύτητας και των συνοδών επιπλοκών της λοίμωξης με τον ιό του έρπητα ζωστήρα, ενώ υπολογίζεται πως το 20-30% του γενικού πληθυσμού θα εμφανίσει τη νόσο^{6,13}. Ιδιαίτερη σημαντική είναι η συσχέτιση αυτής με την ηλικία, καθώς το 67% των ασθενών συνιστούν άτομα άνω των 50 ετών. Η γήρανση του πληθυσμού συνδέεται άμεσα με την αύξηση των κρουσμάτων της λοίμωξης και το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγηθεί βάση της πώσης της ειδικής για τον VZV κυτταρικής ανοσίας, φαινόμενο που φυσιολογικά επισυμβαίνει με την πάροδο της ηλικίας¹⁴. Σε άτομα άνω των 85 ετών η πιθανότητα νόσησης ανέρχεται στο 50%. Έρπη-

τας ζωστήρας σπάνια εμφανίζεται σε παιδιά κάτω των δέκα ετών, ενώ παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση της νόσου στην παιδική ηλικία αποτελούν η νόσηση από ανεμοβλογιά κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής και η συγγενής λοίμωξη από VZV. Αντιθέτως, ασθενείς με κακοήθεις νεοπλασίες του αίματος και HIV, καθώς και άτομα υπό ανοσοκαταστολή παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση λοίμωξης με έρπητα ζωστήρα¹². Από μεμονωμένα κρούσματα έρπητα ζωστήρα είναι δυνατό να προκληθούν περιπτώσεις ανεμοβλογιάς και επιδημίες από αυτήν. Η εισαγωγή στο πρόγραμμα υποχρεωτικής ενεργητικής ανοσοποίησης του εμβολίου της ανεμοβλογιάς σε πολλές χώρες φαίνεται να σχετίζεται με αύξηση της επίπτωσης του έρπητα ζωστήρα⁶.

Φυσική ιστορία VZV λοίμωξης-Ανοσία

Η ανεμοβλογιά εγκαταλείπει ισόβιο ανοσία στις περισσότερες των περιπτώσεων και δεύτερο επεισόδιο νόσησης, σπάνια, εκδηλώνεται¹². Η ανάπτυξη ειδικών αντισωμάτων σχετίζεται με την άμυνα του οργανισμού έναντι της ανεμοβλογιάς. Εξ αυτών, τα IgG διατηρούνται σε όλη τη διάρκεια της ζωής, η παρουσία τους συνδέεται με την προστασία από την ανεμοβλογιά και ο αριθμός τους δεν ελαττώνεται με την πάροδο της ηλικίας. Η κυτταρική ανοσία, η οποία εκπίπτει με την ηλικία και σχετίζεται με τη γενικότερη κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος, φαίνεται να έχει ιδιαίτερη σημασία για την αποκατάσταση της ανεμοβλογιάς και την εκδήλωση έρπητα ζωστήρα. Η ανοσία αυτού του τύπου ενισχύεται εξωγενώς όταν το άτομο έρχεται σε επαφή με ασθενείς που νοσούν από ανεμοβλογιά και βρίσκονται στο στάδιο μετάδοσης της νόσου, καθώς και από ενδογενή επανεργοποίηση του ιού που οδηγεί σε υποκλινική νόσηση. Στην αποκατάσταση της πρωτεγενούς λοίμωξης από VZV συμμετέχει και η τοπική παραγωγή ιντερφερόνης. Κατόπιν προσβολής από ανεμοβλογιά ο ιός παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση στα αισθητικά, κυρίως, γάγγλια, συνήθως, επί δεκαετίες (65-90% στο τρίδυμο και 70% στο γονατώδες γάγγλιο, 50-80% στα θωρακικά γάγγλια¹¹). Η κυτταρική ανοσία ελαττώνεται με την ηλικία με αποτέλεσμα την αναζωπύρωση του ιού και την εμφάνιση έρπητα ζωστήρα. Η συχνότητα δευτέρου επεισοδίου έρπητα ζωστήρα σε μη ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς είναι χαμηλή και ανέρχεται στο 1.7-5.2%. Πιθανός σχετίζεται με την ενίσχυση της κυτταρικής διαμεσολαβούμενης ανοσίας μετά το πρώτο επεισόδιο^{12,15}. Ο καθορισμός της ενεργότητας των ειδικών για τον VZV T-λεμφοκυττάρων αποτελεί περίπλοκη εργαστηριακή διαδικασία και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην καθημερινή κλινική πράξη⁶.

Κλινική εικόνα ερπητικής λοίμωξης

Η λοίμωξη από τον ιό του έρπητα ζωστήρα χαρα-

κτηρίζεται από πόνο, του οποίου η ένταση ποικίλλει, και παραισθησία στην περιοχή κατανομής του προσβληθέντος δερμοτομίου. Τα συμπτώματα συνήθως προηγούνται της εμφάνισης του χαρακτηριστικού εξανθήματος πάνω από 4 ημέρες. Συνοδά συμπτώματα όπως πυρετός, κακουχία και πονοκέφαλος δυνατό να συνυπάρχουν^{14,16}. Ακολουθεί η έκχυση ερυθρηματώδους και οιδηματώδους εξανθήματος σε περιοχές του δέρματος, οι οποίες νευρούνται από ένα ή περισσότερα αισθητικά νεύρα, νωτιαία ή κρανιακά. Στην επιφάνεια των πλακών εμφανίζονται επώδυνες φυσαλίδες με ορώδες ή αιμορραγικό περιεχόμενο, οι οποίες μετατρέπονται σε φλύκταινες. Ανάλογες βλάβες εντοπίζονται και στο βλεννογόνο της προσβεβλημένης περιοχής. Η εμφάνιση νέων βλαβών συνεχίζεται έως και την 3η έως 7η ημέρα. Ακολουθεί ρήξη και εφελκυστοποίηση των βλαβών. Οι επιχώριοι λεμφαδένες μπορεί να παρουσιάζονται διογκωμένοι. Η προσβολή συνήθως είναι μονόπλευρη και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων εντός 2 εβδομάδων παρατηρείται πλήρης ίαση και επαναεπιθηλιοποίηση^{12,17}. Ανάλογα με την περιοχή, δυνατό να παρατηρηθεί και μυϊκή παράλυση.

Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς μπορεί να εμφανισθεί εκτεταμένο νεκρωτικό εξάνθημα και σπλαγγνική επέκταση της λοίμωξης (ηπατίτιδα, εγκεφαλίτιδα, πνευμονία) με θνητότητα 3-5%.

Η προσβολή αφορά, κυρίως, την θωρακική περιοχή (50-62%), ενώ ακολουθεί η γναθοπροσωπική περιοχή-συμπεριλαμβανομένου και του οφθαλμικού έρπητα ζωστήρα (12-21%), η οσφυϊκή περιοχή (10-14%), η περιοχή αυχένα-τραχήλου (11-14%) και η ιερή περιοχή (2-8%)¹⁴.

Διάγνωση- Διαφορική διάγνωση

Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική κυρίως εικόνα. Εργαστηριακά επιβεβαιώνεται με την απομόνωση του ιού σε κυτταροκαλλιέργειες (το παθολογικό υλικό συλλέγεται από ενεργό βλάβη) ή με τη μέθοδο του άμεσου ανοσοφθορισμού σε κύτταρα βλαβών. Εάν και το εξάνθημα αποτελεί το χαρακτηριστικότερο σημείο της νόσου, παρατηρούνται περιπτώσεις οξέος νευρικού πόνου απουσία δερματικών βλαβών. Η περίπτωση αυτή χαρακτηρίζεται ως «ζωστήρας απουσία έρπητα» (zoster sine herpete) και η διάγνωση βασίζεται στον υπολογισμό του τίτλου των IgG, IgM και IgA ειδικών αντισωμάτων. Η κυτταρολογική εξέταση κατά Tzanck και η ιστολογική εξέταση έχουν την ίδια εικόνα σε όλες τις ερπητικές λοιμώξεις¹⁷.

Η διαφορική διάγνωση εξαρτάται από το σημείο όπου εντοπίζεται ο έρπητας και σε γενικές γραμμές περιλαμβάνει τον απλό έρπητα, τη δερματίτιδα εξ επαφής, το ερυσίπελας και το πομφολυγώδες μολυσματικό κηρίο¹⁷, ενώ ανάλογα με την περιοχή της βλάβης μπορεί να περιληφθούν το τραύμα, ισχαιμία μυοκαρδίου, κολικός νεφρού, κολικός χοληδόχου κύστης, οδο-

ντικός πόνος κ.α¹⁴.

Επιπλοκές

Ως συνέπεια της οξείας φάσης της νόσου μπορεί να εμφανιστούν ποικίλες επιπλοκές ανάλογα με το σημείο εντόπισης και οι οποίες συνδέονται με άλλοτε άλλο βαθμού αναπηρία. Η μεθερπητική νευραλγία (Postherpetic neuralgia, PHN) αποτελεί την πιο συχνή και κοινή επιπλοκή. Ορίζεται ως παράταση του πόνου άνω των 1-3 μηνών από την έκθυση του ερπητικού εξανθήματος¹⁸. Η πιθανότητα PHN αυξάνεται με την ηλικία και υπολογίζεται ότι το 20% των ασθενών άνω των 50 ετών με έρπητα ζωστήρα θα παρουσιάσουν μεθερπητική νευραλγία¹⁹.

Θεραπεία

Η θεραπεία στοχεύει στην ανακούφιση του ασθενή από τον πόνο, στην καταπολέμηση του ιού και στην αποτροπή των επιμολύνσεων.

Η αντιμετώπιση του οξέος πόνου αποτελεί την προτεραιότητα. Σε όλες τις περιπτώσεις έρπητα ζωστήρα η χορήγηση αντιικών παραγόντων (ακυκλοβίρης, φαμκυκλοβίρης, βαλακυκλοβίρης) εντός 72 ωρών από την εμφάνιση του εξανθήματος επιφέρει ελάττωση της έντασης του πόνου. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών ενδείκνυται σε περιπτώσεις έντονου πόνου. Η χρήση των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (αμινοτριπιλίνης, νορτριπιλίνης) σε ασθενείς άνω των 60 ετών είναι δυνατόν να μειώσει την επίπτωση μεθερπητικής νευραλγίας^{20,21}.

Η χρήση αντιικών παραγόντων συμβάλλει τόσο στη μείωση της διασποράς του ιού όσο και στη μείωση της έντασης της φλεγμονής και του αριθμού των βλαβών. Η ακυκλοβίρη από τη στιγμή της εισαγωγής της, το 1977, στην αντιμετώπιση των ερπητικών λοιμώξεων θεωρείται το πιο, ευρέως, συνταγογραφούμενο και κλινικά αποτελεσματικό αντιικό σκεύασμα. Ο τρόπος δράσης της συνίσταται στην αναστολή της σύνθεσης του ιικού DNA. Χορηγείται είτε από το στόματος (800 mg X 5 για 7 ημέρες) είτε ενδοφλέβια (10 mg/kg X 3 για 7-10 ημέρες) με ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα, κυρίως, όταν η θεραπεία αρχίσει εντός 72 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η ενδοφλέβια αγωγή συνιστάται σε περιπτώσεις ασθενών υψηλού κινδύνου, λόγω μειωμένης ανοσιακής απόκρισης. Δε φαίνεται να έχει κάποια επίδραση στη μείωση της επίπτωσης της μεθερπητικής νευραλγίας²². Ο VZV μέσω μεταλλάξεων του γονιδίου κωδικοποίησης της κινάσης της θυμιδίνης μπορεί να αναπτύξει ανθεκτικά στελέχη, τα οποία απομονώνονται, κυρίως, από ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και ασθενείς με HIV. Η φαμκυκλοβίρη (250 mg X 3 για 7-10 ημέρες) και η βαλακυκλοβίρη (2 g X 4 για 7-10 ημέρες) αποτελούν νεότερα αντιικά με εξίσου αποτελεσματική δράση σε ασθενείς με καλή ανοσιακή

απόκριση^{23,24}, ενώ η χρήση αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή¹². Νεότερα αντιικά, όπως το BVaraU (50 mg X 3) είναι αποτελεσματικό σε όλες τις περιπτώσεις ασθενών²⁵, ενώ το 882C87 φαίνεται να παρουσιάζει καλή δράση σε in vitro πειράματα²⁶.

Η χορήγηση στεροειδών στη θεραπεία των ερπητικών λοιμώξεων εφαρμόζεται ήδη από τις αρχές του 1950. Σε συνδυασμό πάντα με αντιικούς παράγοντες προτείνεται σε περιπτώσεις έντονου οξέος πόνου, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει αντένδειξη για τη χορήγησή τους. Θεωρείται ότι μειώνουν και την επίπτωση της PHN²⁷.

Η ενίσχυση της κυτταρικής ανοσίας οδήγησε στην πρόταση προγράμματος εμβολιασμών για τον πληθυσμό τρίτης ηλικίας^{28,29} και στις Ηνωμένες πολιτείες έχει πάρει έγκριση από το FDA και συστήνεται για μη ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς άνω των 60 ετών³⁰.

Έρπητας ζωστήρας στη στοματογναθοπροσωπική περιοχή

Η προσβολή από τον ιό του έρπητα ζωστήρα των κρανιακών ή των ανώτερων αυχενικών νεύρων έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση βλαβών σε περιοχές του δέρματος και του βλεννογόνου που λαμβάνουν νευρώση από αυτά. Αντίστοιχα παρατηρείται πάρεση των μυών του προσώπου, του οφθαλμού, της γλώσσας, της υπερώας, του φάρυγγα και των φωνητικών χορδών καθώς και απώλεια γεύσης, αστάθεια και κώφωση. Πρώτος ο Tryde, το 1872, περιέγραψε περιπτώσεις έρπητα ζωστήρα με συνοδό παράλυση στο πρόσωπο²⁷.

Χειρουργικές επεμβάσεις, όπως οδοντιατρικές, τυμπανοπλαστική ή επεμβάσεις στην περιοχή του στοματοφάρυγγα αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως αίτια αναζωπύρωσης VZV λοιμώξεως⁷.

Το 1907, ο Ramsay Hunt, κατέταξε τοπογραφικά σε κατηγορίες τον έρπητα που προσβάλλει την περιοχή κεφαλής και τραχήλου, σε έρπητα ζωστήρα του γονατώδους γαγγλίου (ωτικός έρπητας, herpes oticus), έρπητα ζωστήρα του τριδυμικού γαγγλίου του Gasser (έρπητας προσώπου, herpes facialis) και έρπητα ζωστήρα των αυχενικών γαγγλίων (έρπητας της αυχενικής και ινιακής περιοχής, herpes occipito-collaris).

Από τα κρανιακά νεύρα, κυρίως, προσβάλλεται το τρίδυμο νεύρο και ακολουθεί το γλωσσοφαρυγγικό και το υπογλώσσιο.

Τριδυμικός Έρπητας Ζωστήρας

Η προσβολή του τριδύμου νεύρου (V εγκεφαλικής συζυγίας) έρχεται δεύτερη σε συχνότητα προσβολής από έρπητα ζωστήρα σε σχέση με τα λοιπά κρανιακά και νωτιαία νεύρα. Οι τρεις κλάδοι που συνιστούν το τρίδυμο νεύρο είναι: α. το οφθαλμικό, β. το άνω γναθικό και γ. το κάτω γναθικό νεύρο³¹. Κυρίως, προσβάλλεται ο πρώτος κλάδος ο οφθαλμικός, (V1), οφθαλμικός

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι

Περιοχές που λαμβάνουν αισθητική νεύρωση από το οφθαλμικό νεύρο³¹

- Βολβός του οφθαλμού
- Επιπεφυκότας
- Δακρυϊκός αδένας
- Μοίρα του ρινικού βλεννογόνου
- Δέρμα της ρινός, των βλεφάρων, του μετώπου και του βρέγματος



Εικόνα 1. Οφθαλμικός έρπητας ζωστήρας.

έρπητας ζωστήρας (HZO: Herpes Zoster Ophthalmicus)³² (Πίνακας Ι). Ταυτόχρονη προσβολή και των τριών κλάδων του τριδύμου σπάνια εμφανίζεται.

Ο οφθαλμικός έρπητας ζωστήρας (HZO) συνιστά το 10-25% του συνόλου των περιπτώσεων έρπητα ζωστήρα³³ (Εικ. 1). Από τους τρεις κλάδους του οφθαλμικού νεύρου (οφθαλμορρινικός, δακρυϊκός και μετωπιαίος) συνήθως προσβάλλεται ο μετωπιαίος κλάδος⁶. Η λοίμωξη οφείλεται σε αναζωπύρωση του ιού που βρίσκεται στο τρίδυμο γάγγλιο και η προσβολή είναι συνήθως ετερόπλευρη. Οι βλάβες οφείλονται στη φλεγμονώδη διήθηση των νεύρων και των αγγείων, που οδηγεί σε ισχαιμική νέκρωση ιστών που αιματώνονται από αυτά³⁴.

Τα πρώιμα κλινικά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν κακουχία, κεφαλαλγία, δυσκαμψία αυχένα, πυρέτιο, ναυτία, αίσθηση καύσου και κνησμού στην προσβεβλημένη περιοχή. Με την πάροδο ενός έως τεσσάρων εικοσιτετραώρων παρουσιάζει αύξηση της θερμοκρασίας, ερύθημα, οίδημα και υπερευαισθησία με συνοδό εμφάνιση διάσπαρτων φυσαλίδων. Η εξέλιξη του ερπητικού εξανθήματος ακολουθεί τα ίδια στάδια, όπως σε κάθε άλλη περίπτωση ερπητικής λοίμωξης. Σε ορισμένους ασθενείς δεν εμφανίζεται το χαρακτηριστικό δερματικό εξάνθημα εάν και υπάρχει νευραλγία (zoster sine herpete)³⁵. Συχνή είναι και η διόγκωση των επιχώριων λεμφαδένων.

Προσβολή του οφθαλμού συνδέεται, κυρίως, με συμμετοχή του οφθαλμορρινικού κλάδου. Παρατηρείται περιοφθαλμικό οίδημα, πτώση και ερυθρότητα βλεφάρων⁶. Επιπεφυκίτιδα παρουσιάζεται συχνά και δυνατό να επιπλακεί με μικροβιακή επιμόλυνση, ενώ συχνή είναι η επισκληρίτιδα και η πρόσθια ραγοειδί-τιδα³³. Περίπου τα 2/3 των ασθενών αναπτύσσουν κερατίτιδα. Το σημείο του Hutchinson αναφέρεται στην εμφάνιση φυσαλιδωδών βλαβών στη βάση της ρινός. Αποτελεί ένδειξη προσβολής του οφθαλμορρινικού νεύρου και, συνεπώς, συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης οφθαλμικών επιπλοκών.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τον απλό έρπητα, την ελκωτική βλεφαρίτιδα, το ερυσίπελας, την ημικρανία, τον οφθαλμικό ψευδοόγκο, την οφθαλμική κυτταρίτιδα, οδοντικό πόνο, λοίμωξη από Epstein-Barr Virus, την παρωτίτιδα και τη σύφιλη.

Το 50% των ασθενών με HZO λοίμωξη θα παρουσιάσει επιπλοκές από τον οφθαλμό εάν αφεθεί δίχως θεραπεία. Η βαρύτητα της λοίμωξης δε σχετίζεται με την ανάπτυξη οφθαλμικών επιπλοκών, οι οποίες μπορεί να παρουσιαστούν και σε ασθενείς με ήπια μορφή εξανθήματος. Σε προσβολή των βλεφάρων με ανάπτυξη ουλών είναι δυνατό να προκληθεί τραυματισμός του κερατοειδούς. Προσβολή του κερατοειδούς μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη κερατίτιδας του στρώματος και εν τω βάθει ερπητικής κερατίτιδας, επιπλοκές που εμφανίζονται 3-4 μήνες μετά την έκθυση του εξανθήματος και οδηγούν σε θόλωση του κερατοειδούς με μόνιμη μείωση της όρασης καθώς, επίσης, και σε δημιουργία ελκών με λέπτυνση του κερατοειδούς που μπορεί να καταλήξει σε διάτρηση. Σημαντικό αίτιο για την απώλεια όρασης αποτελεί η ανάπτυξη χρόνιας ιριδοκυκλίτιδας, η οποία και συνδέεται με τη δημιουργία γλαυκώματος, καταρράκτη και κυστοειδούς κηλιδώδους οιδήματος.

Σύνδρομο οξείας νέκρωσης του αμφιβληστροειδή (Acute Retinal Necrosis syndrome ARN) και προοδευτικής νέκρωσης της έξω μοίρας του αμφιβληστροειδή (Progressive outer retinal necrosis syndrome, PORN) σπάνια εμφανίζονται. Χαρακτηρίζονται από θόλωση της όρασης στον ένα ή στο 30% των περιπτώσεων και στους δυο οφθαλμούς και πόνο. Αφορούν, κυρίως, ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και έχουν φτωχή πρόγνωση. Η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ως συνέπεια των παραπάνω βλαβών αποτελεί επιπλοκή που δύσκολα αντιμετωπίζεται και επισυμβαίνει στο 70% των περιπτώσεων³³.

Η ανάπτυξη χρόνιας νευραλγίας αποτελεί συχνή επιπλοκή. Έχει αναφερθεί ακόμη συσχέτιση της λοίμωξης με συνδρόμου Horner, οπτική νευρίτιδα και οπτική ατροφία και παράλυση των οφθαλμικών μυών.

Η έγκαιρη αντιμετώπιση των επιπλοκών της λοίμωξης είναι υψίστης σημασίας, διότι σε καθυστέρηση της διάγνωσης και έναρξης της θεραπείας είναι δυνατό να επέλθει ακόμη και τύφλωση. Ο ασθενής επιβάλλεται να

ερωτηθεί για πιθανές διαταραχές της όρασης και να ακολουθήσουν εκτίμηση της οπτικής οξύτητας και τη διαφάνειας του κερατοειδούς με φλουορεσκίνη και blue light. Επίσης, επιβάλλεται και εκτίμηση της αισθητικότητας του κερατοειδούς και της κινητικότητας των εξοφθάλμιων μυών. Ερυθρότητα των ακτινοειδών αρτηριών δηλώνει την παρουσία ιριδίτιδας.

Η θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιικών παραγόντων, όπως σε όλες τις περιπτώσεις έρπητα ζωστήρα. Οι βλάβες από τον οφθαλμό αντιμετωπίζονται ανάλογα με τη βλάβη με τοπική εφαρμογή κορτικοστεροειδών, η οποία και πρέπει να είναι παρατεταμένη έως 2 με 3 μήνες. Προσοχή απαιτείται σε περιπτώσεις έλκους κερατοειδούς, όπου η εφαρμογή αυτών αντενδείκνυται πλήρως διότι μπορεί να προκαλέσει διάτρηση. Αντιικά σκευάσματα (π.χ ακυκλοβίρη) με μορφή αλοιφής εφαρμόζονται για 2 βδομάδες περίπου έως την υποχώρηση των βλαβών. Χρήση αντιβιοτικών τοπικά ενδείκνυται επίσης σε περιπτώσεις επιθηλιακής βλάβης για την αποτροπή των επιμολύνσεων.

Σε περιπτώσεις μη αναστρέψιμων βλαβών του κερατοειδούς εφαρμόζεται χειρουργική θεραπεία με κερατοπλαστική, μεταμόσχευση κερατοειδούς ή μεταμόσχευση αμνιακής μεμβράνης.

Έρπητας ζωστήρας του 2^{ου} και 3^{ου} κλάδου του τριδύμου

Η προσβολή του δεύτερου και του τρίτου κλάδου του τριδύμου συνοδεύεται από βλάβες που εντοπίζονται στο δέρμα του προσώπου και τη στοματική κοιλότητα (Εικ. 2). Οι δερματικές βλάβες συνήθως προηγούνται αυτών του βλεννογόνου του στόματος, ενώ σπάνιες είναι οι περιπτώσεις κατά τις οποίες απουσιάζουν πλήρως. Οι φυσαλίδες που εντοπίζονται στο βλεννογόνο περιβάλλονται από ερυθρηματώδη άλω και συνήθως συνενώνονται παίρνοντας τη μορφή ενιαίας ελκωτικής βλάβης που καλύπτεται από ψευδομεμβράνη³⁶. Ο



Εικόνα 2. Ερπητική αλλοίωση σε ασθενή υπό χημειοθεραπεία. Έρπητας ζωστήρας ενδοστοματικός

πόνος πριν από την έκθυση του εξανθήματος ή του ενανθήματος ομοιάζει με οδοντικό πόνο ή πολφίτιδα.

Οστικές βλάβες που αποδίδονται στην VZV λοίμωξη περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον Rose το 1908, ενώ σύμφωνα με τους Dechaume και συν. ο Gonnet, το 1922, ανέφερε την πρώτη περίπτωση οστικής νέκρωσης ακολουθούμενη από απόπτωση δοντιών σε ασθενή με έρπητα ζωστήρα στην περιοχή του προσώπου³⁷. Η απώλεια των δοντιών είναι συνέπεια της οστικής νέκρωσης και της προσβολής του περιοδοντίου. Οι επιπλοκές αυτές συνήθως εμφανίζονται κατά μέσο όρο μετά την τρίτη εβδομάδα. Πιθανόν να συνυπάρχει και διόγκωση των υπογονάθιων αδένων. Σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρούνται βλάβες από τον οφθαλμό σε προσβολή του άνω γναθικού νεύρου.

Οι Mendieta και συν. σε μελέτη τους αναφέρουν πως από το 1955 έως και το 1999 έχουν αναφερθεί είκοσι περιπτώσεις ασθενών με οστική νέκρωση και απώλεια δοντιών, λόγω λοίμωξης από έρπητα ζωστήρα³⁶. Οι Siwamogstham και συν. ανέφεραν τέσσερις περιπτώσεις ασθενών με VZV λοίμωξη και συμμετοχή του τριδύμου νεύρου (δεύτερου και τρίτου κλάδου αυτού) ως πρώτη εκδήλωση HIV λοίμωξης³⁷.

Η παθογένεια της οστικής εμπλοκής δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί και πιστεύεται ότι οφείλεται σε προσβολή των αγγείων με συνέπεια της ανάπτυξη αγγειίτιδας. Πιθανή θεωρείται και η προσβολή των οδοντινοβλαστών με αποτέλεσμα πολφική νέκρωση.

Η πρόγνωση για τα προσβληθέντα δόντια είναι φτωχή και, συνήθως, ακολουθεί εξαγωγή. Προϋπάρχουσα πολφική ή περιοδοντική φλεγμονή αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα³⁸. Σε μεγάλο αριθμό περιπτώσεων απαιτείται και σύγχρονη αφαίρεση του νεκρωθέντος οστού. Η θεραπεία σε περιπτώσεις οστικής νέκρωσης περιλαμβάνει εκτός της αντιικής αγωγής και αντιβιοτική θεραπεία (π.χ αμοξυκιλλίνη 2 g/d για 1 εβδομάδα). Η πρόγνωση είναι γενικά καλή.

Ωτικός έρπητας ζωστήρας (Ramsay Hunt Syndrome)

Ο ωτικός έρπητας ζωστήρας συνιστά πολυνευροπάθεια της περιοχής της κεφαλής με κύριο κλινικό χαρακτηριστικό του τη συμμετοχή του προσωπικού νεύρου. Προκαλείται από αναζωπύρωση του ιού του έρπητα ζωστήρα στο γονατώδες, το ελικοειδές και το αιθουσαίο γάγγλιο³⁹. Συμμετοχή της IX και X εγκεφαλικής συζυγίας απαντάται λιγότερο συχνά⁴⁰. Συνιστά το 12% του συνόλου των περιπτώσεων κρανιακής παράλυσης και το 1% των περιπτώσεων του έρπητα ζωστήρα⁴¹.

Πρώτος ο Koerner, το 1904, όρισε τον «ωτικό έρπητα» (herpes oticus) ως σύνδρομο που περιλαμβάνει την τριάδα: φλυκταινώδες εξάνθημα του λοβού του ωτός, παράλυση προσώπου και διαταραχές έσω ωτός.

Ο Hunt το 1907, δημοσίευσε μελέτη σχετικά με την αιτιολογία του ωτικού έρπητα. Ανέλυσε την αισθητική

νεύρωση του ωτός και ανέφερε πως σε προσβολή του γονατώδους γαγγλίου η περιοχή εκδήλωσης των συμπτωμάτων και σημείων του έρπητα ζωστήρα είναι αυτή που περιλαμβάνει τμήμα της τυμπανικής μεμβράνης, του τράγου, του αντίτραγου, της κόγχης, τμήμα της έλικας και μέρος του λοβού, την οποία περιοχή και ονόμασε «ζωστηροειδή ζώνη». Διαχώρισε έπειτα βάση της βαρύτητας των συμπτωμάτων και του βαθμού προσβολής τον ωτικό έρπητα ζωστήρα σε τέσσερις κατηγορίες:

- 1) έρπητας ζωστήρας του περυγίου με νευρολογικά συμπτώματα,
- 2) έρπητας ζωστήρας ωτικός με παράλυση στην περιοχή του προσώπου,
- 3) έρπητας ζωστήρας ωτικός με προσωπική παράλυση και μέτριας βαρύτητας συμπτώματα από το ους (έκπτωση ακοής και εμβοές),
- 4) έρπητας ζωστήρας ωτικός με παράλυση του προσώπου και συμπτώματα συνδρόμου Meniere (κώφωση, εμβοές, ίλιγγος, νυσταγμός, ναυτία και έμετος).

Ο ωτικός έρπητας αφορά, κυρίως, τρίτης ηλικίας ή ανοσοκατεσταλμένα άτομα, ενώ καταστάσεις σωματικού και ψυχικού stress συνδέονται με την εμφάνισή του σε νεότερους ασθενείς.

Συνήθως, ως πρώτο σύμπτωμα αναφέρεται οξύς διαξιφιστικός πόνος στην περιοχή του ωτός. Εντός μιας έως τεσσάρων ημερών παρουσιάζεται φλυκταινώδες εξάνθημα στην περιοχή του περυγίου του ωτός και σπανιότερα στο πρόσωπο, τον τράχηλο, την υπερώα και τα παρίσθια. Η προσβολή μπορεί να αφορά οποιοδήποτε αισθητικό νεύρο των εγκεφαλικών συζυγιών και των αυχενικών νεύρων (II, III, IV). Παράλυση του προσώπου, ίλιγγος και έκπτωση της ακοής (κυρίως σε ήχους υψηλών συχνοτήτων με συνοδές εμβοές) απαντώνται στο 70% των περιπτώσεων και συνήθως έπονται της έκθυσσης του εξανθήματος, εάν και το 8-15% των ασθενών συνιστούν περιστατικά zoster sine herpette⁷. Συχνά συνυπάρχει δυσγευσία και μικρή άνοδος της θερμοκρασίας του σώματος, ενώ λεμφαδενοπάθεια σπάνια παρατηρείται.

Η διάγνωση θα βασιστεί, κυρίως, στην κλινική εικόνα. Ο ακουολογικός έλεγχος αποτελεί χρήσιμη εξέταση για τον καθορισμό της βαρύτητας της βλάβης του ωτός. Η συμβολή της MRI συνίσταται στον καθορισμό της θέσης της νευρολογικής βλάβης⁴². Η βαρύτητα της νευρολογικής βλάβης καθορίζεται με ηλεκτρομυογραφία και η κατάταξη αυτής γίνεται με βάση την κλίμακα House-Brackman. Σε περιπτώσεις συμπτωμάτων μηνιγγίτιδας πραγματοποιείται παρακέντηση και εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

Η διαφορική διάγνωση θα γίνει από το αδενοκυστικό καρκίνωμα, το καρκίνωμα των ρινοφάρυγγα, εξωτερική και μέση ωτίτιδα, οδοντική φλεγμονή ή απόστημα, παράλυση του Bell, λαβυρινθίτιδα και ίλιγγο. Έως σήμερα υπάρχει στη διεθνή βιβλιογραφία η αναφορά

μόνο μίας περίπτωσης VZV λοίμωξης με αμφοτερόπλευρη παράλυση των μυών της κεφαλής και συμμετοχή της III-XII εγκεφαλικής συζυγίας οπότε και τίθεται πρόβλημα διαφοροδιάγνωσης από το σύνδρομο Garcin⁴³.

Άσηπτη μεθερπτική νευραλγία, μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, θρομβωτική αγγειίτιδα, καθώς και συμμετοχή άλλων κρανιακών (I,II,III,IV,XI,XII εγκεφαλική συζυγία) και νωτιαίων (2^ο-4^ο αυχενικό νευροτόμιο) νεύρων αναφέρονται ως επιπλοκές του ωτικού έρπητα.

Έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη αντιμετώπιση έχουν ως αποτέλεσμα καλή πρόγνωση απουσία επιπλοκών. Δίχως θεραπεία η πρόγνωση είναι γενικά φτωχή, και, μόνο, 10% των ασθενών με μεγάλο βαθμό λειτουργικών διαταραχών αναρρώνει πλήρως⁴⁴. Παράγοντες που θεωρούνται θετικοί για την αποκατάσταση των νευρολογικών βλαβών θεωρούνται η ηλικία κάτω των 64 ετών, η απουσία συστηματικών μεταβολικών νοσημάτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η πρωτοπαθής υπέρταση⁴⁵ και η απουσία ίλιγγου. Δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της παράλυσης των κρανιακών νεύρων και της απώλειας της ακοής²⁷.

Η θεραπεία είναι η ίδια όπως σε όλες τις περιπτώσεις έρπητα ζωστήρα. Η έγκαιρη έναρξη της χορήγησης ακυκλοβίρης συνδέεται με καλύτερη πρόγνωση, ενώ η συμμετοχή πολλών κρανιακών νεύρων δε φαίνεται να αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα. Η ταυτόχρονη λήψη στεροειδών σκευασμάτων αναφέρεται ότι σχετίζεται με μεγαλύτερα ποσοστά αποκατάστασης της νευρολογικής βλάβης^{27,46}. Συνήθως χορηγείται πρεδνιζολόνη 60mg ανά 24ωρο για 1 εβδομάδα⁴⁷ ή 5 ημέρες και σταδιακή μείωσή της για άλλες 5 ημέρες⁴⁵. Συστήνεται, επίσης, δίαιτα χαμηλή σε άλας και υψηλή σε πρωτεΐνες, οφθαλμικές σταγόνες και ταινία για σύγκλειση του βλεφάρου κατά τη διάρκεια του ύπνου, φυσιοθεραπεία, καθώς και παρακολούθηση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα και της αρτηριακής πίεσης⁴⁵. Η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας έχει συμβάλλει στην σημαντική ελάττωση των περιπτώσεων χειρουργικής αποσυμπίεσης του προσωπικού νεύρου, τακτική που εφαρμοζόταν συχνά στο παρελθόν.

Συμπεράσματα

Ο έρπητας ζωστήρας αποτελεί συνήθη παθολογική κατάσταση και συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα. Οφείλεται στην επανενεργοποίηση του ιού της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα που λαθροβιώνει στα αισθητικά κυρίως γάγγλια μετά την αρχική λοίμωξη και ενεργοποιείται με την πώση της κυτταρικής ανοσίας. Για το λόγο αυτό παρουσιάζεται, κυρίως, σε άτομα μεγάλης ηλικίας και σε περιπτώσεις ανεπάρκειας του ανοσοποιητικού συστήματος ή φαρμακευτικής ανοσοκαταστολής. Επιπρόσθετα, η εισαγωγή στο πρόγραμμα υποχρεωτικών εμβολιασμών του εμβολίου της ανεμοβλο-

γιάς έχει μεταβάλλει την επιδημιολογία του έρπητα ζωστήρα, αφού η επαφή με ασθενείς με ανεμοβλογιά φαίνεται πως οδηγεί στην ενίσχυση της ανοσίας απέναντι σε αυτόν.

Η στοματογοναθοπροσωπική περιοχή έρχεται δεύτερη σε συχνότητα προσβολής. Δυο ιδιαίτερα κλινικά σύνδρομα συνιστούν ο οφθαλμικός και ο ωτικός έρπητας ζωστήρας και τα οποία, λόγω των επιπλοκών που μπορεί να παρουσιάσουν, επιβάλλουν έγκαιρη διάγνωση και έναρξη θεραπειάς.

Βιβλιογραφία

- Steiner I, Kennedy P, Pachner A. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol* 2007; 6:1015-28.
- Weller TH, Coons AH. Fluorescent antibody studies with agents of varicella and herpes zoster propagated in vitro. *Proc Soc Exper Biol* 1954; 86:789.
- Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long term study and a new hypothesis. *Proc Royal Soc Med* 1965;58:9-20.
- Blackley B, Fiedmann I, Wright I. Herpes zoster auris associated with facial nerve palsy and auditory nerve symptoms: a case report with histopathological findings. *Acta Otolaryngol* 1967; 63:533-50.
- Παπααναγιώτου Ι, Κυριαζοπούλου-Δαλαίνα Β. Ιατρική μικροβιολογία και ιολογία, Θεσσαλονίκη, University Studio Press, 2001; 32:318-20.
- Liesegang T. Herpes Zoster Ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation and morbidity. *Ophthalmology* 2008; 115:3-12.
- Pau HW. Herpes zoster Oticus in: Gross G, Doerr HW. Ed. Herpes zoster. *Monogr Virol. Basel: Krager, 2006; 26:47-57.*
- Li Q, Ali MA, Cohen J. Insulin degrading enzyme is a cellular receptor mediating Varicella-zoster virus infection and cell to cell spread. *Cell* 2006; 127:305-16.
- Finnen RI, Mizokami KR, Banfield BW, Cai GY, Simpson SA, Pizer LI, et al. Postentry events are responsible for restriction of productive Varicella-zoster virus infection in Chinese hamster ovary cells. *J Virol* 2006; 80:10325-34.
- Harper DR, Gilbert RI, Jeffries DJ. Molecular biology of VZV. A review prepared for the UK Advisory group on Chickenpox. *J Infect* 1998; 36:1.
- Furata Y, Takasu T, Fukuda S, Stao-Matsumura KC, Inuyama Y, Hondo R, et al. Detection of VZV DNA in human geniculate ganglia by polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1992; 166:1157.
- Arvin AM. Varicella-Zoster Virus *Clin Microbiol Rev* 1996; 9:361-81.
- Chapman RS, Cross KW, Fleming DM. The incidence of shingles and its implications for vaccination policy *Vaccine* 2003; 21:2541-7.
- Johnson R, McElhane J, Pedalino B, Levin M Prevention of herpes zoster and its painful and debilitating complications. *International Journal of Infectious Diseases* 2007; 11(2):543-8.
- Arvin A. Aging, immunity and the varicella zoster virus *N Eng J Med* 2005; 352:2266-7
- Gnann J, Whitley RJ. Herpes Zoster *N Engl J Med* 2002; 347:340-6
- Πατσατσά Α. Ιογενείς λοιμώξεις του δέρματος-Έρπητας ζωστήρας Στο: Χρυσομάλλης και συν. *Δερματολογία-Αφροδισιολογία, Θεσσαλονίκη, University Studio Press* 2005; 42-3.
- Dworkin R, Portenoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain* 1996; 241-51
- Johnson R, Whitton TL. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5:551-9
- Bowsher D. Pathophysiology of Postherpetic neuralgia: Towards a rational treatment *Neurology* 1995; 45:56.
- Bowsher D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: A randomized double blind, placebo-controlled trial *J Pain Symp-tom Manage* 1997; 13:327.
- Whitley RJ, Gnann JW Jr. Acyclovir: a decade later *N Engl J Med* 1992; 327:782-9.
- Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults *Antimicrob. Agents Chemother* 1995; 39:1546-53.
- Saltzman R, Jurevicz R, Boon R. Safety of famciclovir in patients with herpes zoster and genetical herpes. *Antimicrob. Agents Chemother* 1994; 38:2454-7.
- Gnann J. New antivirals with activity to varicella zoster virus. *Ann Neurolog* 1994; 35:69-72.
- Peck R, Wotton D, Lee DR, Jackson SH, Posner J The bioavailability and disposition of 1-beta-D-arabinofuranosyl-5-1-propyniluracil (882C87), a potent, new anti-varicella zoster virus agent. *Br.J.Clin Pharmacol* 1995; 39:143-9.
- Holsinger C. Herpes Zoster Oticus. *Grand Rounds Archive*, 1997.
- Liesegang TJ. Varicella zoster viral disease. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:983-98.
- Raeder CK, Hayney MS. Immunology of Varicella immunization in the elderly. *Ann Pharmacother* 2000; 34(2):228-34.
- Gnann J. Vaccination to prevent Herpes zoster in older adults. *The Journal of Pain* 2008; 1:31-6.
- Γιγής Π, Τσικαράς Π, Νάτσος Κ. Περιγραφική και εφαρμοσμένη ανατομική. Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις Πα-σαλίδη, 2003; 45-94.
- Στάγκος Ν, Καραπατάκης Β. Λοιμώξεις από ιούς-Ο έρπητα ζωστήρα. Στο: Στάγκος Ν. *Κλινική οφθαλμολογία. Θεσσαλονίκη, University Studio Press, 2002; 281-92.*
- Guembel H. Ophthalmic manifestations of Herpes Zoster Infection in: Gross G, Doerr HW editors *Herpes zoster, Monogr Virol. Basel, Krager, 2006; 26:37-46.*
- Then J, Hall A, Stawell R. Uveitis in Herpes zoster ophthalmicus. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2001; 29:406-10.
- Silverstein BE, Chandler D, Neger R, Margolis TP. Disciform

- keratitis: a case of herpes zoster sine herpette Am J Ophthalmol 1997; 123:254-5.
36. Mendieta C, Miranda J, Brunet LI, Gargallo J, Berini L. Alveolar Bone Necrosis and Tooth Exfoliation Following Herpes Zoster Infection: A Review of the Literature and Case Report J Periodontol 2005; 76(1):148-53.
 37. Siwamogstham P, Kuansuwan C, Reichart PA. Herpes zoster in HIV infection with osteonecrosis of the jaw and tooth exfoliation. Oral Diseases 2006; 12:500-5.
 38. Owotude FJ, Ugboko VL, Kolude B. Herpes Zoster Infection of the Maxilla: Case Report. J Oral Maxillofac Surg 1999; 57:1249-51.
 39. Wackym PA, Popper P, Kerner MM, Grody WW. Varicella-zoster DNA in temporal bones of patients with Ramsay Hunt syndrome. Lancet 1993; 342:1555.
 40. Rothschild MA, Drake W, Scherl M. Cephalic zoster with laryngeal paralysis. ENT J 1994; 3:850-2.
 41. Robillard RB, Hilsinger RL, Adour KK. Ramsay Hunt facial paralysis: clinical analysis of 185 patients. Otolaryngol Head and Neck Surg 1986; 95:292-7.
 42. Yanagida M, Ushiro K, Yamashita T, Kumazawa T, Katoh T. Enhanced MRI in patients with Ramsay Hunt's Syndrome Acta Otolaryngol Suppl 1993; 500:58-61.
 43. Nishioka K, Fujushima K, Kobayashi H, Mizuno Y, Okuma Y. An extremely un-usual presentation of varicella zoster viral infection of cranial nerves mimicking Garcin syndrome. Clinical Neurology and Neuro-surgery 2006; 108:772-4.
 44. Dickins JRE, Smith JT, Graham SS. Herpes zoster oticus: treatment with intravenous acyclovir. Laryngo-scope 1988; 98:776-9.
 45. Yeo SW, Lee DH, Jun BC, Chang KH, Park YS. Analysis of prognostic factors in Bell's palsy and Ramsay Hunt syndrome Auris Nasus Larynx 2007; 34:159-64.
 46. Austin JR, Peskind SP, Austin SG, Rice DH. Idiopathic facial nerve paralysis: a randomized double blind controlled study of placebo versus prednisolone. Laryngoscope 1993; 103:1326-33.
 47. Ko JY, Sheen TS, Hsu MM. Herpes zoster oticus treated with acyclovir and prednisone: clinical manifestations and analysis of prognostic factors Clin Otolaryngol 2000; 25:139-42.