

lek. Maja Pietrzak

**Analiza czynników ryzyka, przebiegu klinicznego oraz powikłań
chorób wywoływanych przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca
u dzieci z uwzględnieniem wpływu pandemii COVID-19**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Maria Pokorska-Śpiewak

Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2025 r.

Słowa kluczowe: COVID-19, dzieci, ospa wietrzna, półpasiec, wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV)

Keywords: COVID-19, children, varicella, varicella-zoster virus (VZV), zoster

Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

1. **Pietrzak M**, Pokorska-Śpiewak M. Impact of COVID-19 Pandemic on the Clinical Course and Complications of Varicella—A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Rep.* 2024, 16, 451–460.
[IF 1,4; MNiSW 70]
2. **Pietrzak M**, Pokorska-Śpiewak M. Varicella-zoster virus hepatitis – a rare complication of primary infection in immunocompetent children? *Clinical and Experimental Hepatology.* 2024;10(3):170-175.
[IF: 1,5; MNiSW 20]
3. **Pietrzak M**, Pokorska-Śpiewak M. Shingles in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2024;43(8):e275-e277.
[IF: 2,9; MNiSW 100]
4. **Pietrzak M**, Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Marczyńska M. Meningitis in the Course of Herpes Zoster Ophthalmicus in an Immunocompetent Boy. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(9):e361-e362.
[IF: 2,9; MNiSW 100]
5. **Pietrzak M**, Śpiewak-Pokorska M, Pluta M, Marczyńska M. Facial nerve palsy in the course of herpes zoster infection – challenges in the treatment and prognosis. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics.* 2021;96(4):275-280.
[IF: 0; MNiSW 100]

Łączny Impact Factor cyklu publikacji: 8,7

Łączna punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego: 390

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów (wg kolejności alfabetycznej)	5
Streszczenie w języku polskim	6
Streszczenie w języku angielskim.....	12
Wstęp uzasadniający połączenie wskazanych publikacji w jeden cykl, jak i komentujący osiągnięcie naukowe kandydata na tle dotychczasowego stanu wiedzy	18
Założenia i cele pracy.....	22
Kopie opublikowanych prac.....	23
Publikacja nr 1: Impact of COVID-19 Pandemic on the Clinical Course and Complications of Varicella—A Retrospective Cohort Study.	24
Publikacja nr 2: Varicella-zoster virus hepatitis – a rare complication of primary infection in immunocompetent children?	35
Publikacja nr 3: Shingles in Children	42
Publikacja nr 4: Meningitis in the Course of Herpes Zoster Ophthalmicus in an Immunocompetent Boy.....	46
Publikacja nr 5: Facial nerve palsy in the course of herpes zoster infection – challenges in the treatment and prognosis.....	49
Podsumowanie łączące wyniki zawarte w cyklu publikacji	56
Wnioski	60
Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji określające indywidualny wkład (udział merytoryczny i procentowy) każdego z nich w ich powstanie.	62
Bibliografia.....	72

Wykaz stosowanych skrótów (wg kolejności alfabetycznej)

AIDS - zespół nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*)

ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine transaminase*)

AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate transaminase*)

COVID-19 - choroba koronawirusowa 2019 (Coronavirus Disease 2019)

HIV - ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*)

NIZP PZH-PIB - Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy (ang. *National Institute of Public Health NIH – National Research Institute*)

PSO - Program Szczepień Ochronnych

RHS - zespół Ramsaya Hunta (ang. *Ramsay Hunt Syndrome*)

RSV - syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*)

SARS-CoV-2 - koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego 2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

S. aureus - gronkowiec złocisty (łac. *Staphylococcus aureus*)

S. pyogenes - paciorkowiec beta-hemolizujący grupy A (łac. *Streptococcus pyogenes*)

ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*)

USA - Stany Zjednoczone Ameryki (ang. *The United States of America*)

UVV - powszechne szczepienie przeciwko ospie wietrznej (ang. *universal varicella vaccination*)

VZV - wirus ospy wietrznej i półpaśca (ang. *varicella zoster virus*)

Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Wirus ospy wietrznej i półpaśca (Varicella Zoster Virus, VZV) jest powszechnie występującym wirusem, a wywoływane przez niego choroby, takie jak ospa wietrzna i półpasiec opisywane były od czasów starożytnych. W latach 70-tych XX w. opracowano pierwszą szczepionkę przeciwko ospie wietrznej, która na przełomie XX/XXI wieku została wprowadzona do obowiązkowego kalendarza szczepień w wielu krajach świata. Obecnie w Polsce szczepienie przeciwko ospie wietrznej należy do szczepień zalecanych (odpłatnych) wg Programu Szczepień Ochronnych (PSO) (1). Jedynie dla pacjentów z grup ryzyka (np. dzieci z niedoborami odporności i ich rodzeństwa oraz przebywających w zakładach opiekuńczych, domach dziecka etc.) jest to szczepienie obowiązkowe (bezpłatne). Szacuje się, że rokrocznie na ospę wietrzną w Polsce zapada około 170 000 – 180 000 osób, głównie dzieci (2,3). Z uwagi na długi okres zakaźności, ciężkość potencjalnych powikłań oraz absencje pracownicze opiekunów, choroba ta generuje duże obciążenie finansowe dla systemu opieki zdrowotnej i ubezpieczeń społecznych w Polsce. Przebycie ospy wietrznej w młodszym wieku stanowi jeden z najważniejszych czynników ryzyka wcześniejszego wystąpienia półpaśca. Półpasiec, choć jest stosunkowo rzadką chorobą u dzieci, stwarza wiele trudności diagnostyczno-terapeutycznych i często powoduje konieczność hospitalizacji.

Cele rozprawy doktorskiej

1. Ocena aktualnej sytuacji epidemiologicznej ospy wietrznej u dzieci w porównaniu z okresem przed pandemią COVID-19 (Publikacja nr 1).
2. Analiza przebiegu klinicznego i powikłań pierwotnego zakażenia VZV u dzieci, w tym porównanie sytuacji z okresu przed pandemią COVID-19 i w okresie popandemicznym (Publikacja nr 1, 2).
3. Analiza epidemiologii, czynników ryzyka, przebiegu klinicznego oraz powikłań półpaśca u dzieci (Publikacja nr 3).
4. Zdefiniowanie trudności w rozpoznawaniu i leczeniu powikłań półpaśca u dzieci (Publikacja nr 3, 4, 5).

Material i metody

W skład rozprawy doktorskiej wchodzi cykl 5 publikacji, składający się z:

1. Pracy oryginalnej (retrospektywnego badania kohortowego) na grupie dzieci hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego/ Oddziale Zakaźnym Pediatrycznym Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie w latach 2019 i 2022, porównującej sytuację epidemiologiczną oraz przebieg kliniczny ospy wietrznej u dzieci w okresie przed pandemią COVID-19 i po zniesieniu obostrzeń pandemicznych. (Publikacja nr 1)
2. Pracy oryginalnej (retrospektywnego badania kohortowego) na grupie dzieci hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego/ Oddziale Zakaźnym Pediatrycznym Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie oceniającej częstość i przebieg kliniczny zapalenia wątroby u dzieci w trakcie pierwotnej infekcji VZV. (Publikacja nr 2)
3. Pracy pogładowej na temat epidemiologii, czynników ryzyka, przebiegu klinicznego oraz powikłań półpaśca u dzieci (Publikacja nr 3)
4. Listu do redakcji opisującego przypadek kliniczny zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu półpaśca u immunokompetentnego chłopca (Publikacja nr 4)
5. Opisu serii przypadków klinicznych półpaśca przebiegającego z porażeniem nerwu twarzonego u immunokompetentnych dzieci wraz z omówieniem czynników ryzyka, przebiegu klinicznego oraz metod leczenia (Publikacja nr 5)

Wyniki

W **Publikacji nr 1** analizowano grupę 221 dzieci i wykazano antycypowany wzrost liczby pacjentów hospitalizowanych z powodu ospy wietrznej (59 dzieci w 2019 vs. 162 dzieci w 2022), wraz z istotnym wzrostem mediany wieku (3 lata vs. 4 lata, $p=0,02$). Stwierdzono także nietypowy rozkład zachorowań w ciągu roku ze wzrostem zapadalności w miesiącach letnich i jesiennych (13 pacjentów w 2019 vs. 75 pacjentów w 2022, $p=0,0011$). Wśród hospitalizowanych pacjentów 98-99% nie otrzymało ani jednej dawki szczepionki przeciwko ospie wietrznej. Kontakty domowe oraz związane z uczęszczaniem do placówek opiekuńczych i szkolnych odpowiadały za 68-71% źródeł choroby. W 2022 roku zaobserwowano cięższy przebieg kliniczny ospy wietrznej z gorszym stanem ogólnym przy przyjęciu, dłuższym czasem

trwania gorączki (4 dni vs. 2 dni, $p < 0.0001$) i dłuższą hospitalizacją (5 vs. 4 dni, $p = 0,01$). Najczęściej obserwowanym powikłaniem i powodem przyjęcia było nadkażenie bakteryjne wykwitów skórnych, które nie tylko występowało częściej w 2022 roku (77,8% vs. 50,8%, $p = 0,0001$), ale miało też cięższy przebieg pod postacią zapaleń tkanki podskórnej (w 2019 występowało ono u 3,4% pacjentów, a w 2022 u 13,6%, $p = 0,03$). W tym okresie stwierdzono również pięciokrotnie częściej przebieg septyczny zakażenia ($p = 0,009$), a co za tym idzie istotny wzrost częstości stosowania antybiotyków (z 71,2% na 85,2% hospitalizowanych). Pacjenci częściej wymagali też terapii skojarzonej dwoma antybiotykami (wzrost z 3,4% do 15,4%, $p = 0,01$).

W Publikacji nr 2 wśród 216 badanych dzieci, u 24 dzieci stwierdzono podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT), przy czym u większości z nich (79%) poziom ALT nie przekraczał dwukrotności normy, u 16,7% poziom był podwyższony nie więcej niż trzykrotnie i tylko u jednego niemowlęcia stwierdzono ponad 9-krotny wzrost ALT względem normy dla wieku. Mediana wieku w momencie rozpoznania była istotnie wyższa w grupie pacjentów z podwyższonym ALT: 5,5 lat vs. 3 lata w grupie z prawidłowym stężeniem ALT, $p = 0,02$. U 25% dzieci z podwyższonym poziomem ALT stwierdzono współwystępowanie nieżytu żołądkowo-jelitowego, co było statystycznie częstsze w porównaniu z grupą z prawidłowym stężeniem ALT ($p = 0,006$) i mogło mieć wpływ na stężenie tej aminotransferazy niezależnie od infekcji VZV. Nie potwierdzono wpływu płci, ani ciężkości stanu klinicznego pacjenta przy przyjęciu na poziom aminotransferaz. Średni czas trwania gorączki i hospitalizacji był o 1 dzień dłuższy w grupie dzieci z podwyższonym ALT. Podobnie czas do przyschnięcia wykwitów był dłuższy w tej grupie i wynosił 7,5 dnia vs 6 dni w grupie z prawidłowym poziomem ALT ($p = 0,01$). Pomimo cech zapalenia wątroby nie stwierdzono upośledzenia funkcji wątroby ocenianej za pomocą markerów krzepnięcia. U żadnego pacjenta nie rozpoznano niewydolności wątroby.

W Publikacji nr 3 wykazano, że w krajach, w których wprowadzono powszechne szczepienia przeciwko ospie wietrznej, obserwuje się spadek zachorowań na półpaśca u dzieci. Brak szczepienia przeciwko ospie wietrznej, pierwotne zakażenie VZV w wieku poniżej roku, rasa kaukaska i azjatycka, okres nastoletni, niektóre przewlekłe choroby takie jak astma, a także najprawdopodobniej ostre infekcje przebiegające z limfopenią, stanowią czynniki ryzyka rozwoju półpaśca w wieku dziecięcym. Najczęstszą lokalizacją półpaśca u

dzieci są dermatomy odcinka piersiowego, a ból towarzyszący wykwitom skórnym występuje rzadziej niż u dorosłych - u ok. 28% dzieci do 5 r.ż i ok. 60% nastolatków, a sporadycznie u dzieci szczepionych przeciwko ospie wietrznej. Powikłania w przebiegu półpaśca prawdopodobnie częściej występują u dzieci immunokompetentnych. Podkreślono również, że dokładny wywiad i badanie przedmiotowe wystarczają by wyłonić pacjentów, którzy wymagają szerszej diagnostyki w kierunku niedoborów odporności i nowotworów. W krajach o wysokiej zapadalności na zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS) warto rozważyć przesiewowe badanie w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) u każdego dziecka chorującego na półpasiec.

W **Publikacji nr 4** opisano przypadek dziecka z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu półpaśca ocznego i zwrócono uwagę na możliwość pojawienia się objawów ogólnych przed ujawnieniem się wysypki półpaścowej. Ponadto wskazano na możliwość przeoczenia cech zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u immunokompetentnego dziecka z półpaścem ocznym.

W **Publikacji nr 5** przedstawiono 2 przypadki zespołu Ramseya-Hunta (RHS) i podkreślono, że rozpoznanie powikłanego półpaśca u dzieci stwarza wyzwanie diagnostyczne i opóźnia wprowadzenie właściwego leczenia. Wskazano na możliwość wystąpienia półpaśca bez wysypki pęcherzykowej. Zwrócono również uwagę na rokowanie, które różni się w zależności od stopnia porażenia nerwu twarzowego i na rolę skali House'a-Brackmanna nie tylko jako narzędzia opisowego, ale również prognostycznego, co znalazło odzwierciedlenie w opisanym serii przypadków. W pracy tej podkreślono też, że w RHS udowodnione działanie terapeutyczne ma leczenie przeciwwirusowe oraz sterydoterapia, podczas gdy dla innych interwencji takich jak fizjoterapia, laseroterapia, masaże etc. brakuje silnych danych wskazujących na ich skuteczność kliniczną.

Wnioski

1. W okresie po pandemii COVID-19 i związanych z nią obostrzeniach obserwowano wzrost zachorowań na ospę wietrzną u starszych dzieci. Jest możliwe, że wspomniane obostrzenia oraz imigracja ludności w związku z agresją Rosji na Ukrainę wpłynęły na niestandardowy dla ospy wietrznej rozkład zachorowań ze wzrostem zapadalności w miesiącach letnich i jesiennych. Badanie potwierdziło praktycznie zerową wyszczepialność przeciwko ospie wietrznej wśród hospitalizowanych dzieci, a za większą część zachorowań (ok. 70%) odpowiadały kontakty domowe oraz związane z placówkami opiekuńczo-wychowawczymi i szkolnymi.
2. W okresie po zniesieniu obostrzeń związanych z COVID-19 obserwowano cięższy przebieg kliniczny ospy wietrznej: gorszy stan ogólny, dłuższy czas trwania gorączki i hospitalizacji, częstszy przebieg septyczny, częstszą konieczność stosowania terapii skojarzonej kilkoma antybiotykami. Nadkażenia bakteryjne skóry pozostają najczęstszym rodzajem powikłań ospy wietrznej, choć w 2022 roku obserwowano wzrost częstości ich występowania. U części immunokompetentnych dzieci obserwuje się wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej, ale nie stwierdzano upośledzenia wydolności wątroby u tych pacjentów.
3. Półpasiec u dzieci występuje z częstością 1,6 - 2,2 na 1000 osobolat. Czynnikiem ryzyka są brak szczepienia przeciwko ospie wietrznej, przechorowanie pierwotnej infekcji VZV w wieku poniżej roku, rasa kaukaska i azjatycka, okres nastoletni, niektóre przewlekłe choroby takie jak astma, a także najprawdopodobniej ostre infekcje przebiegające z limfopenią. Najczęstszą lokalizacją półpaśca u dzieci jest odcinek piersiowy, a ból towarzyszy wykwitom skórny rzadziej niż u dorosłych. Najczęstszym powikłaniem jest nadkażenie bakteryjne wykwitów.
4. W związku ze stosunkowo rzadkim występowaniem półpaśca u dzieci, rozpoznanie postaci powikłanych stwarza trudności diagnostyczne, co wiąże się z opóźnieniem rozpoznania i - co za tym idzie - opóźnionym włączeniem adekwatnego leczenia przyczynowego. Z drugiej

strony, rozpoznanie to często budzi niepokój prowadząc często do nadmiarowych, niepotrzebnych badań diagnostycznych.

5. Wniosek ogólny wynikający z przeprowadzonego cyklu badań:

W Polsce, w związku z brakiem obowiązkowych szczepień przeciwko ospie wietrznej, choroby wywoływane przez VZV wciąż stanowią istotny problem kliniczny. Na obraz ospy wietrznej istotnie wpłynęła pandemia COVID-19, prowadząc do cięższego przebiegu klinicznego choroby oraz zwiększenia częstości i ciężkości powikłań, możliwych także w przypadku reaktywacji zakażenia. Należy tym samym wspierać działania mające na celu wprowadzenie rutynowych szczepień przeciwko zakażeniom VZV dla wszystkich dzieci.

Streszczenie w języku angielskim

Title: Analysis of risk factors, clinical course and complications of diseases caused by varicella zoster virus in children with regard to the COVID-19 pandemic.

Introduction

The varicella-zoster virus (VZV) is a widespread virus that is a causative agent of chickenpox and shingles, diseases that have been described since ancient times. In the 1970s, the first vaccine against chickenpox was developed. It was introduced into many countries' immunisation schedules at the turn of the 20th and 21st centuries. Currently, the vaccination against chickenpox in Poland is only recommended (self-paid) (1). It is compulsory (free of charge) only in high-risk groups, e.g. children with immunodeficiencies and their siblings, children staying in care institutions, orphanages, etc. It is estimated that about 170,000 – 180,000 people, mainly children, get chickenpox in Poland every year (2, 3). Due to the long infectiveness period, the severity of potential complications, and the absence of caregivers from work, this disease represents a high financial burden for Poland's health care and social security systems. In addition, a history of chickenpox at a young age is one of the most important risk factors for an earlier onset of shingles. Although shingles is a relatively rare disease in children, it poses many diagnostic and therapeutic difficulties and often requires hospitalization.

Aims of the doctoral dissertation

1. Assessment of the current epidemiological situation of varicella in children in Poland (Publication No. 1)

2. Description of the clinical course and complications of primary VZV infection in children, including a comparison of the situation before and after the COVID-19 pandemic (Publication No. 1, 2)
3. Analysis of the epidemiology, risk factors, clinical course and complications of herpes zoster in children (Publication No. 3)
4. Define difficulties in the diagnosis and treatment of shingles complications in children (Publication No. 3, 4, 5)

Material and methods

The dissertation consists of a series of 5 publications. These are as follows:

1. An original study (a retrospective cohort study) on children hospitalized in the Department of Children's Infectious Diseases, Medical University of Warsaw/ the Pediatric Infectious Diseases Department of the Regional Hospital of Infectious Diseases in Warsaw in 2019 and 2022. The study compared the epidemiological status and the clinical course of varicella in children in the period before the COVID-19 pandemic and after the lifting of the pandemic restrictions. (Publication No. 1).
2. An original study (a retrospective cohort study) on children hospitalized in the Department of Children's Infectious Diseases, Medical University of Warsaw/ the Pediatric Infectious Diseases Department of the Regional Hospital of Infectious Diseases in Warsaw. The study compared the incidence and clinical course of hepatitis in children with primary VZV infection. (Publication No. 2).
3. Review paper on epidemiology, risk factors, clinical course and complications of herpes zoster in children. (Publication No. 3).
4. Letter to the editor describing a clinical case of zoster meningitis in an immunocompetent boy. (Publication No. 4).
5. Case report series of herpes zoster complicated by facial nerve palsy in immunocompetent children, including discussion on risk factors, clinical course and treatment (Publication No. 5).

Results

In Publication No. 1, a group of 221 children was analyzed and an anticipated increase in the number of children hospitalized due to varicella (59 children in 2019 vs. 162 children in 2022) along with an increase in median age (3 years vs. 4 years, $p = 0.02$) was shown. An atypical monthly distribution of cases throughout the year was observed with an increase in incidence in the summer and autumn months (13 patients in 2019 vs. 75 patients in 2022, $p=0.0011$). Among hospitalized patients, 98-99% had not received a single dose of varicella vaccine. Contacts at home and related to nursery and school attendance accounted for 68-71% of disease sources. In 2022, a more severe clinical course of chickenpox was observed with the worse general condition on admission, longer duration of fever (2 days vs. 4 days, $p < 0.0001$) and longer hospitalization (4 vs. 5 days, $p=0.01$). The most frequently observed complication was bacterial superinfection of skin lesions, which not only occurred more frequently in 2022 (50.8% vs. 77.8%, $p = 0.0001$), but also had a more severe course in the form of cellulitis (which occurred in 3.4% of patients in 2019 and in 13.6% in 2022, $p = 0.03$). During this period, the incidence of sepsis was five times higher ($p = 0.009$), and there was a significant increase in the use of antibiotics (from 71.2% to 85.2% of hospitalized patients). Patients were also more likely to require combined therapy with two antibiotics (increase from 3.4% to 15.4%, $p=0.01$).

In Publication No. 2, 24 out of 216 analyzed children had an elevated level of alanine aminotransferase (ALT). In 79% of patients, ALT levels were less than twice of the upper limit of normal (ULN), in 16,7% of patients, ALT levels were elevated 2 to 3 times above the ULN, and in only one infant was ALT observed to be 9.4 times higher than the ULN according to age. The median age at the time of the diagnosis was significantly higher in the group of patients with elevated ALT: 5.5 years vs. 3 years in the group with normal ALT values ($p = 0.02$). Gastroenteritis was diagnosed in 25% of the children with elevated ALT levels, which was statistically more frequent than in the group with normal ALT levels ($p = 0.006$) and may have influenced the level of this aminotransferase independently of VZV infection. No gender influence on the ALT levels was found. The severity of the patient's clinical condition on admission did not influence transaminase levels. The median duration of fever and hospitalisation was 1 day longer in the group with elevated ALT. Similarly, varicella skin lesions lasted longer in this group, 7.5 days versus 6 days in the group with normal ALT levels ($p =$

0.01). Despite the features of hepatitis, no effect on liver function as assessed by coagulation markers was observed. None of the patients developed liver failure.

Publication No. 3 demonstrated that in countries where universal vaccination against chickenpox has been introduced, a decrease in the incidence of shingles in children was observed. Risk factors for developing shingles in childhood include a lack of vaccination against chickenpox, a primary VZV infection at the age of less than a year, Caucasian and Asian origins, adolescence, some chronic diseases such as asthma, and probably acute infections with lymphopenia. The most common locations of shingles in children are thoracic dermatomes. Pain is observed less often in children compared to adults (in about 28% of children up to 5 years of age and about 60% of adolescents, occasionally in children vaccinated against chickenpox). Shingles complications might be more common in immunocompetent children. We also indicated that a thorough medical history and physical examination are sufficient to identify patients who require broader diagnostics, e.g. for immunodeficiency and cancer. In countries with a high incidence of AIDS, HIV screening for every child presenting with shingles is recommended.

In Publication No. 4, a case of VZV meningitis in a child with ocular zoster was described. This paper highlights the potential for the appearance of general symptoms prior to the herpes zoster rash. Furthermore, we underlined the fact that features of meningitis may be overlooked in an immunocompetent child with ocular herpes zoster.

In Publication No. 5, two cases of Ramsay-Hunt syndrome (RHS) in children were described. This paper underlines that rare presentations of shingles in children pose significant diagnostic challenges, often resulting in delayed treatment initiation. We also underscored the possibility of shingles without a vesicular rash. In addition, attention was paid to the prognosis, which varies depending on the degree of facial nerve palsy. The role of the House-Brackmann scale as not only a descriptive but also a prognostic tool was analysed. It was stressed that in RHS, antiviral treatment and steroid therapy have a proven therapeutic effect. In contrast, other interventions such as physiotherapy, laser therapy, massage, etc., lack strong, substantial clinical evidence to support their use.

Conclusions

1. In the period after the COVID-19 pandemic and the associated restrictions, an increase in varicella cases in older children was observed. The aforementioned restrictions and immigration due to the Russian aggression on Ukraine may have affected the non-standard distribution of varicella cases throughout the year, with an increase in the incidence during the summer and fall months. The study confirmed that the vaccination rate against chickenpox among hospitalized children was almost zero. Most cases of chickenpox (about 70%) were caused by contacts at home, in nurseries and schools.
2. In the period after the lifting of the COVID-19 restrictions, a more severe clinical course of chickenpox was observed with a worse general condition on admission, longer duration of fever and hospitalization, and more frequent septic course of the disease requiring treatment with multiple antibiotics. Bacterial superinfections of the skin remain the most common type of complication, although an increase in their incidence was observed in 2022. Elevated ALT was observed in some immunocompetent children, but no impairment of liver function was found in these patients.
3. The incidence of shingles in children is 1.6-2.2 per 1000 person-years. Risk factors for developing shingles in childhood include lack of varicella vaccination, primary VZV infection before the age of one year, Caucasian and Asian origins, adolescence, some chronic diseases such as asthma, and probably acute infections with lymphopenia. The most common localization of shingles in children includes the thoracic dermatomes. Pain associated with the rash is less common in children than in adults. The most common complication is bacterial superinfection of the lesions.
4. Due to the relatively rare occurrence of shingles in children, the diagnosis of rare presentations is difficult and associated with a delay in diagnosis and thus in the initiation of adequate causative treatment. In addition, it also often leads to excessive and unnecessary diagnostic testing.

5. General conclusion resulting from the conducted research:
In Poland, due to the lack of obligatory vaccination against varicella, diseases caused by VZV still pose a significant clinical problem. The COVID-19 pandemic has significantly affected the course of varicella, leading to a more severe clinical course of the disease and an increase in the frequency and severity of its complications, including the reactivation of the infection. Efforts to introduce routine vaccination against VZV infection for all children should therefore be supported.

Wstęp uzasadniający połączenie wskazanych publikacji w jeden cykl, jak i komentujący osiągnięcie naukowe kandydata na tle dotychczasowego stanu wiedzy

Ospa wietrzna jest jedną z najbardziej charakterystycznych chorób zakaźnych wieku dziecięcego. Często nie sprawiając trudności diagnostycznych, bywa leczona samodzielnie przez rodziców, nierzadko po konsultacjach z rodziną, znajomymi, a co za tym idzie, nie zawsze zgodnie z najnowszymi wytycznymi i wynikami badań naukowych. Ponadto w społeczeństwie polskim panuje powszechne przekonanie o tym, że ospa wietrzna jest łagodną chorobą wieku dziecięcego, co nie skłania rodziców do zaszczepienia przeciwko niej swoich dzieci. Szczepionka przeciwko ospie wietrznej jest skuteczna (nawet 85% skuteczności w zapobieganiu zachorowaniu i ponad 95% skuteczności w ochronie przed ciężkim przebiegiem) oraz bezpieczna (4). Pierwszym krajem, w którym wprowadzono program powszechnych szczepień przeciwko ospie wietrznej w 1995 r. były Stany Zjednoczone Ameryki (USA). Przez 25 lat trwania tego programu stwierdzono spadek liczby hospitalizacji z powodu ospy wietrznej o 94%, a liczby zgonów o 97% (dane dotyczą osób poniżej 50 r.ż.) (5). Początkowo w USA wprowadzono jednodawkowy schemat szczepień, ale z uwagi na wciąż pojawiające się ogniska zachorowań na ospę wietrzną, po 11 latach wdrożono schemat dwudawkowy, którego skuteczność oceniono na 98% (6). W badaniach nie stwierdzono przesunięcia wieku zapadalności na ospę wietrzną do okresu dorosłości, co było jedną z głównych obaw podczas wdrażania powszechnych szczepień. Wykazano, że wyszczepienie populacji dzieci i młodzieży przeciwko ospie wietrznej stanowi wręcz czynnik ochronny dla populacji dorosłych (5). Szacuje się, że przez 25 lat trwania programu w USA zysk społeczny netto wyniósł około 23,4 biliony dolarów (7). W Europie pierwszym krajem, w którym w 2003 roku wprowadzono pilotażowo powszechne szczepienie przeciwko ospie wietrznej (universal varicella vaccination, UVV), były Włochy. Przewidywano, że na 1 euro zainwestowane w szczepienia, system ubezpieczeń zdrowotnych zaoszczędzi 1,2 euro, a zysk społeczny wyniesie 3,5 euro (8). We włoskiej analizie z rejonu Apulii i Sycylii po wprowadzeniu dwudawkowego schematu szczepienia przeciwko ospie wietrznej stwierdzono spadek kosztów hospitalizacji z powodu tej choroby o 83-86% (9).

Szacuje się, że w Polsce rokrocznie na ospę wietrzną zapada około 170 000 – 180 000 osób, głównie dzieci (2)(3). Z uwagi na długi okres zakaźności, ciężkość potencjalnych powikłań oraz absencje pracownicze opiekunów, choroba ta generuje duże obciążenie finansowe dla systemu opieki zdrowotnej i ubezpieczeń społecznych w Polsce, pochłaniając około 22,8 mln euro rocznie (10). Obecnie w Polsce szczepienie przeciwko ospie wietrznej należy do szczepień zalecanych (odpłatnych) wg Programu Szczepień Ochronnych (PSO) (1). Jedynie dla pacjentów z grup ryzyka jest to szczepienie obowiązkowe (bezpłatne). Zgodnie z PSO obowiązkowym szczepieniom przeciw ospie wietrznej podlegają:

- 1) dzieci i młodzież do ukończenia 19. roku życia, które nie chorowały na ospę wietrzną:
 - a) z upośledzeniem odporności wrodzonym lub nabytym o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu choroby,
 - b) przed planowanym leczeniem immunosupresyjnym lub chemioterapią;
- 2) dzieci i młodzież do ukończenia 19. roku życia, które nie chorowały na ospę wietrzną, z otoczenia osób określonych w pkt 1
- 3) dzieci i młodzież do ukończenia 19. roku życia, które nie chorowały na ospę wietrzną, przebywające, albo zakwalifikowane do pobytu w:
 - a) zakładach pielęgnacyjno-opiekuńczych,
 - b) zakładach opiekuńczo-leczniczych,
 - c) rodzinnych domach dziecka,
 - d) domach dla matek z małoletnimi dziećmi i kobiet w ciąży,
 - e) domach pomocy społecznej,
 - f) placówkach opiekuńczo-wychowawczych,
 - g) regionalnych placówkach opiekuńczo terapeutycznych,
 - h) interwencyjnych ośrodkach preadopcyjnych żłobkach lub klubach dziecięcych.

Koszt dwóch dawek szczepionki w Polsce wynosi ok. 500 zł (stan na rok 2025). Przy średniej rocznej liczbie urodzeń w Polsce ok. 250 000, roczny wydatek na zakup szczepionek kosztowałby budżet państwa ok. 125 mln rocznie. Koadministracja tej szczepionki podczas innych wizyt szczepiennych (np. w 13-15 i 16-18 miesiącu życia) nie generowałaby dodatkowych kosztów związanych z obsługą szczepienia i potencjalną absencją pracowniczą opiekunów. Do kosztów należałoby doliczyć wyszczepienie populacji urodzonej w latach wcześniejszych, ale idąc za obserwacjami z krajów, które wprowadziły UVV, nadal odbędzie

się to z zyskiem społeczno-ekonomicznym. Warto podkreślić, że wprowadzenie powszechnego szczepienia przeciwko ospie wietrznej zgodnie z rekomendacjami WHO powinno mieć miejsce, gdy możliwe jest utrzymanie wyszczepialności na poziomie >80% populacji (11). W obliczu rosnącej liczby uchyleń od szczepień obowiązkowych w Polsce (z 40,3 tys. uchyleń w 2018 r. do ponad 87 tys. w 2024 r.) może być to w nadchodzących latach istotną przeszkodą we wprowadzeniu UVV (12). Mając na uwadze nie tylko zmniejszenie zapadalności i śmiertelności na ospę wietrzną, ale też zapobieganie występowaniu ognisk epidemicznych i krążeniu wirusa w środowisku rekomenduje się stosowanie dwudawkowego schematu szczepienia (11)(13).

Poza brakiem UVV, istotny wpływ na sytuację epidemiologiczno-kliniczną ospy wietrznej w naszym kraju miała w ostatnich latach pandemia COVID-19. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia stan epidemii COVID-19 obowiązywał od 20.03.2020 do 15.05.2022 r. Od marca 2020 przez kolejne tygodnie wprowadzano obostrzenia, które ostatecznie ograniczyły jakiegokolwiek kontakty pomiędzy dziećmi, w tym również w przestrzeniach otwartych jak parki czy place zabaw. Okresowo obostrzenia częściowo znoszono, ale ostatecznie, nauka zdalna dla dzieci zakończyła się w Polsce w czerwcu 2021 roku. Od października 2021 zajęcia w szkołach prowadzone były stacjonarnie, ale z obowiązkiem zakrywania ust i nosa maseczką.

Zastosowane środki zapobiegania transmisji SARS-CoV-2 spowodowały znaczny spadek zapadalności na ospę wietrzną. W 2020 roku stwierdzono 71 567 przypadków, a w 2021 odnotowano 57,674 przypadki tej choroby (14)(15). Od roku 2022 obserwowano ponowny wzrost zapadalności na ospę wietrzną z 171 708 przypadkami, co stanowiło poziom porównywalny z okresem przed pandemią COVID-19 (2). Choć PSO obejmuje bezpłatnym szczepieniem dzieci z grupy ryzyka, to właśnie wyjściowo zdrowe, immunokompetentne dzieci dominują wśród hospitalizowanych z powodu ospy wietrznej i jej powikłań (16)(17).

W tym kontekście istotne wydawało się przeprowadzenie analizy aktualnej sytuacji epidemiologicznej ospy wietrznej w perspektywie pandemii COVID-19 i ewentualnego wpływu tej pandemii na przebieg i leczenie pierwotnego zakażenia VZV. Z drugiej strony, większa zapadalność na ospę wietrzną przekłada się na wyższą zapadalność na półpaśca. W badaniach stwierdzono, że zapadalność na półpaśca wśród populacji nieszczepionej przeciwko ospie wietrznej jest dwu-trzykrotnie wyższa w porównaniu do pacjentów szczepionych (18)(19)(20). Z uwagi na to, że półpasiec jest rzadziej spotykany u dzieci niż u dorosłych, często stanowi wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne, prowadząc do niepotrzebnie

rozszerzanej diagnostyki, opóźnień we wdrożeniu leczenia, a co za tym idzie, łatwiejszego rozwoju powikłań. Obecnie nie istnieje szczepionka przeciwko półpaścowi do stosowania u dzieci, a najlepszą metodą profilaktyki jest zapobieganie zakażeniom VZV, w szczególności w pierwszym roku życia. Z uwagi na rejestrację szczepionki przeciwko ospie wietrznej od 9 m.ż, aby osiągnąć zmniejszenie zapadalności na półpaśiec konieczne byłoby wprowadzenie UVV.

Cykl publikacji otwiera retrospektywna praca oryginalna (**Pietrzak M, Pokorska-Śpiewak M. Impact of COVID-19 Pandemic on the Clinical Course and Complications of Varicella—A Retrospective Cohort Study. *Pediatr. Rep.* 2024;16:451–460**) dotyczącą sytuacji epidemiologicznej, przebiegu klinicznego i powikłań ospy wietrznej u dzieci z porównaniem okresu przed i po pandemii COVID-19. Uzupełnienie tej tematyki stanowi druga praca oryginalna (**Pietrzak M, Pokorska-Śpiewak M. Varicella-zoster virus hepatitis – a rare complication of primary infection in immunocompetent children? *Clinical and Experimental Hepatology.* 2024;10(3):170-175.**) dotycząca oceny czynników ryzyka i częstości zaburzeń funkcji wątroby w przebiegu ospy wietrznej. Kolejną pracę stanowi praca pogładowa (**Pietrzak M, Pokorska-Śpiewak M. Shingles in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2024;43(8):e275-e277**). omawiająca najnowszą wiedzę dotyczącą półpaśca u dzieci i tworząca bazę dla dwóch kolejnych prac będących analizą przypadków: dwójki dzieci z zespołem Ramseya-Hunta (**Pietrzak M, Śpiewak-Pokorska M, Pluta M, Marczyńska M. Facial nerve palsy in the course of herpes zoster infection – challenges in the treatment and prognosis. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics.* 2021;96(4):275-280.**) oraz chłopca z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu półpaśca ocznego (**Pietrzak M, Pluta M, Pokorska-Śpiewak M, Marczyńska M. Meningitis in the Course of Herpes Zoster Ophthalmicus in an Immunocompetent Boy. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(9):e361-e362**).

Uzupełnienie powyższego cyklu badań dotyczących tematu zakażeń VZV u dzieci stanowi retrospektywne ogólnopolskie badanie międzyośrodkowe na temat powikłań bakteryjnych w przebiegu ospy wietrznej u dzieci (**Pokorska-Śpiewak, M., Szenborn, L., Pietrzak, M. et al. Treatment outcomes and their predictors in children hospitalized with varicella complicated by bacterial superinfections after pandemic of COVID-19 – a retrospective multicenter analysis of real-life data in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 43, 2293–2300 (2024)**). Mój udział w powyższej pracy polegał na przygotowaniu i zbieraniu danych, naniesieniu uwag i poprawie pierwotnej wersji manuskryptu oraz akceptacji ostatecznej wersji pracy.

Założenia i cele pracy

Cele naukowe przedstawionego cyklu publikacji były następujące:

1. Ocena aktualnej sytuacji epidemiologicznej ospy wietrznej u dzieci (Publikacja nr 1).
2. Analiza przebiegu klinicznego i powikłań pierwotnego zakażenia VZV u dzieci, w tym porównanie sytuacji z okresu przed pandemią COVID-19 i w okresie popandemicznym (Publikacja nr 1, 2).
3. Analiza epidemiologii, czynników ryzyka, przebiegu klinicznego oraz powikłań półpaśca u dzieci (Publikacja nr 3).
4. Zdefiniowanie trudności w rozpoznawaniu i leczeniu powikłań półpaśca u dzieci (Publikacja nr 3, 4, 5).

Kopie opublikowanych prac

Publikacja nr 1: Impact of COVID-19 Pandemic on the Clinical Course and Complications of Varicella—A Retrospective Cohort Study.



Article

Impact of COVID-19 Pandemic on the Clinical Course and Complications of Varicella—A Retrospective Cohort Study

Maja Pietrzak ^{1,*} and Maria Pokorska-Śpiewak ^{1,2}

¹ Pediatric Infectious Diseases Department, Regional Hospital of Infectious Diseases in Warsaw, 01-201 Warsaw, Poland; mpspiewak@zakazny.pl

² Department of Children's Infectious Diseases, Medical University of Warsaw, 01-201 Warsaw, Poland

* Correspondence: maja.pietrzak@gmail.com

Abstract: In this study, we aimed to characterize a cohort of children hospitalized due to varicella before and after the outbreak of the COVID-19 pandemic. Medical charts of all children hospitalized in the Regional Hospital of Infectious Diseases in Warsaw due to varicella in the years 2019 and 2022 were retrospectively analyzed and compared. In total, 221 children were included in the analysis; 59 of them were hospitalized in 2019, whereas 162 were hospitalized in 2022. Children hospitalized in 2022 were older than those reported in 2019 (median 4.0 vs. 3.0 years, $p = 0.02$). None of the hospitalized children received complete varicella vaccination. The most common complication in both years was bacterial superinfection of skin lesions, found in 156/221 (70.6%) of patients. This complication rate was higher in 2022 (50.8% in 2019 vs. 77.8% in 2022, $p = 0.0001$), OR = 3.38, 95% CI: 1.80–6.35. Moreover, skin infections in 2022 more often manifested with cellulitis (in 2022 13.6% vs. 3.4% in 2019, $p = 0.03$), OR = 4.40, 95% CI: 1.00–19.33. Sepsis as a complication of varicella was almost five-fold more prevalent in 2022 than in 2019 ($p = 0.009$), OR = 5.70, 95% CI: 1.31–24.77. Antibiotic use increased between 2019 and 2022 (71.2% vs. 85.2%, $p = 0.01$). Furthermore, patients were treated more frequently with the combination of two different antibiotics simultaneously (only 3.4% of patients in 2019 compared to 15.4% in 2022, $p = 0.01$). Primary infections with varicella zoster virus in 2022 led to a more severe course of the disease.

Keywords: varicella; chickenpox; COVID-19; migration; refugees; immunity gap



Citation: Pietrzak, M.; Pokorska-Śpiewak, M. Impact of COVID-19 Pandemic on the Clinical Course and Complications of Varicella—A Retrospective Cohort Study. *Pediatr. Rep.* **2024**, *16*, 451–460. <https://doi.org/10.3390/pediatric16020039>

Academic Editor: Maurizio Aricò

Received: 8 April 2024

Revised: 20 May 2024

Accepted: 25 May 2024

Published: 4 June 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Varicella-zoster virus (VZV) spreads through the airborne route and is highly contagious; around 90% of susceptible people exposed in household settings will develop the infection. The primary infection manifests as varicella and in susceptible (unvaccinated) populations, infection usually occurs in early childhood, with an annual rate of around birth cohort [1]. Despite a usually mild course in immunocompetent children, varicella presents a crucial risk to immunocompromised people and pregnant women. For this reason, the implementation of the varicella vaccine in 1995 was a major breakthrough. The use of varicella vaccine for over 20 years has proven its efficacy and safety. Countries that implemented it into universal immunization programs have observed lower rates of complications, hospitalizations, and deaths. It has also been proven to be cost-effective [2].

Although some European countries implemented mandatory national vaccination against varicella, in many others, varicella vaccination remains recommended for specific risk groups and therefore the vaccine coverage remains low [3,4]. In Poland, varicella immunization is recommended and obligatory only for children from risk groups (with immunodeficiencies, before immunosuppressive treatment and chemotherapy, children institutionalized in orphanages and nursing and care facilities, etc.) [5]. Due to the control measures and population containment implemented during the epidemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19), a greater number of varicella-susceptible children were to be

expected in 2022. Those children would also be older, placing more of them in the age-related risk group for more severe varicella (usually children older than 12 years old are considered as higher risk) [6]. Moreover, we presumed that more children were at risk of acquiring two different infectious diseases due to the observed immunity gap, thus risking a graver progression of the illness [7,8].

The aim of this study was to characterize the epidemiology, clinical course, and complications of varicella in the cohort of hospitalized children before the onset of COVID-19 and after almost two years of lockdown due to the pandemic. In addition, in 2022, Poland experienced a huge migration wave from Ukraine after the start of the Russian Invasion of Ukraine in February 2022. We compared the changes in demographics, duration of symptoms, complications, and treatment of patients hospitalized in 2019 and 2022.

2. Materials and Methods

Medical charts of all children hospitalized in the Regional Hospital of Infectious Diseases in Warsaw, Poland, due to varicella in the year 2019 and the year 2022 were retrospectively analyzed. Department of Children's Infectious Diseases is a tertiary healthcare department dedicated to children with contagious diseases. We have chosen the year 2019 as the representative year from the pre-pandemic period because, according to the data from the National Institute of Health, the incidence rate was stable in the last few years preceding the pandemic [9]. The year 2022 was the first year after the beginning of the pandemic in which schools and nurseries in Poland were fully open with little or no containment measures. Inclusion criteria were age 0–18 years and a final diagnosis of varicella. Age, sex, the month of the onset of symptoms, history of varicella vaccination, immunosuppression, comorbidities, clinical course, complications, and treatment were analyzed in both groups. Varicella was diagnosed based on typical clinical presentation irrespective of the confirmed contact with a person with diagnosed chickenpox. Sepsis and other complications were diagnosed clinically or combined with the laboratory findings. Infant was defined as a child under 1 year of age. A refugee was defined as a person who, due to external aggression in his country of origin, fled the country. The median time of lesions was defined as the time till the crusting of all lesions. The median time of fever was time since onset of temperature > 38.0 degrees Celsius till normalization below this setpoint. The median time of hospitalization was time in days spent in hospital.

Statistical analysis was performed using MedCalc Statistical Software version 22.007 (MedCalc, Ostend, Belgium, <https://www.medcalc.org>, accessed on 20 May 2024). Continuous variables were presented as the medians with interquartile ranges (IQRs) and were compared using the Mann–Whitney U test.

Categorical variables were presented as numbers with percentages and were compared using the χ^2 test. A two-sided *p*-value of <0.05 was considered significant.

3. Results

3.1. Study Group

We included 221 patients diagnosed with varicella: 59 hospitalized in 2019 and 162 hospitalized in 2022. The baseline demographic and epidemiologic characteristics of the study group are shown in Table 1.

Children hospitalized in 2022 were older than those reported in 2019 (median 4.0 vs. 3.0 years, *p* = 0.02), and the proportion of infants was lower (14.8% vs. 27.1%, *p* = 0.03). The proportion of male and female patients was equal. The numbers of patients diagnosed in the subsequent months in both years are presented in Figure 1. We found a significant difference (*p* = 0.0011) in the seasonal distribution (winter-spring vs. summer-fall) between the two observed years, with unusually high prevalence in the late spring and summer months of 2022. In 2019, 98.3% of hospitalized patients were not vaccinated against varicella, and in 2022, 99.4% were not vaccinated, which shows no difference. None of the hospitalized children received full (two doses) varicella vaccination. We found a significant difference between sources of infection in 2019 and 2022 (*p* = 0.007), with more cases of

unknown contact and surprisingly fewer from refugee camps in 2022. Household contact constituted 39% of cases in 2019 and 34.6% in 2022, daycare/school contact was 32.2% and 33.3%, respectively, refugee camps 10.2% and 1.3%, and the origin remained unknown in 18.6% and 30.9%. Forty-eight out of 221 patients (21.7%) suffered from comorbidities—the most common was acute gastroenteritis (5.4%), followed by influenza (3.6%), RSV infection (1.8%), eczema (1.8%), and UTI (1.8%). Patients with immunosuppression constituted only 2.3% of all patients.

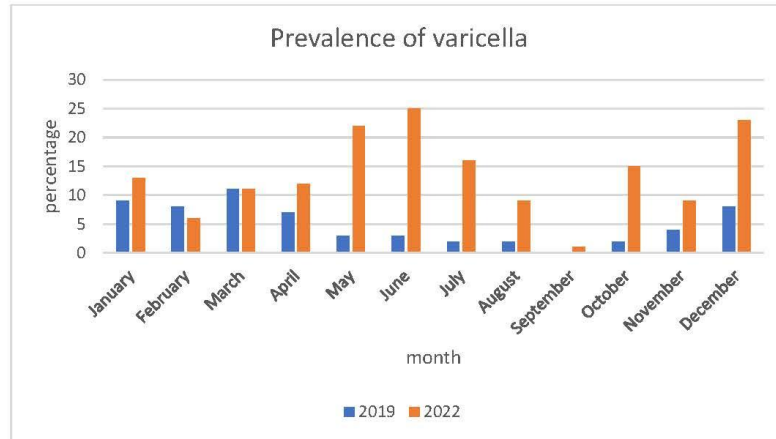


Figure 1. Monthly distribution of varicella.

Table 1. Baseline Demographic and Epidemiologic Characteristics of the Study Group.

		Total n = 221	2019 n = 59	2022 n = 162	p Value (2019 vs. 2022)
Sex, n (%)	Male	112 (51)	29 (49)	83 (51)	0.78
	Female	109 (49)	30 (51)	79 (49)	
Median age in years (IQR)		3.5 (1.0; 6.0)	3.0 (0.5; 5.4)	4.0 (1.0–6.0)	0.02
Infants, n (%)		40 (18)	16 (27.1)	24(14.8)	0.03
Ukrainian refugee, n (%)		8 (3.6)	0	8 (4.9)	0.08
Month of infection, n (%)	Winter-spring (December–May)	133 (60.2)	46 (78)	87 (53.7)	0.0011
	Summer-fall (June–November)	88 (39.8)	13 (22)	75 (46.3)	
Coronavirus disease 2019, n (%)	Vaccinated			2 (1.2)	Not applicable
	Not vaccinated	Not applicable		64 (39.5)	
	Not qualified for vaccination			96 (59.3)	
Varicella immunization, n (%)	Not vaccinated	219 (99.1)	58 (98.3)	161 (99.4)	0.45
	1 dose/postexposure	2 (0.9)	1 (1.7)	1 (0.6)	
	Fully vaccinated	0	0	0	

Table 1. Cont.

	Total n = 221	2019 n = 59	2022 n = 162	p Value (2019 vs. 2022)	
Immunosuppression, n (%)	5 (2.3)	2 (3.4)	3 (1.9)	0.49	
Source of infection, n (%)	Unknown	61 (27.6)	11 (18.6)	50 (30.9)	0.007
	Household	79 (35.7)	23 (39)	56 (34.6)	
	Daycare/Schools.py	73 (33)	19 (32.2)	54 (33.3)	
	Refugee camp	8 (3.6)	6 (10.2)	2 (1.3)	
Comorbidities, n (%)	48 (21.7)	14 (23.7)	34 (21)	0.66	

3.2. Clinical Presentation

The clinical presentation of varicella in the analyzed period is shown in Table 2. In 2022, we observed more severe cases—more patients were admitted in a serious general condition, fever lasted longer (4 days vs. 2, $p < 0.0001$), and hospitalization was prolonged (5 vs. 4 days, $p = 0.01$). The most common complication and cause of admission in both years was bacterial superinfection of skin lesions, which was found in 156/221 (70.6%) of patients, but the rate of this complication was significantly higher in 2022 (50.8% in 2019 vs. 77.8% in 2022, $p = 0.0001$), OR = 3.38, 95% CI: 1.80–6.35. The etiology of the skin superinfection was more often detected in 2022 compared to 2019, OR = 9.07, 95% CI: 2.71–30.4. The most common causative agents were found to be *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus*, which were detected in the cultures of skin swab samples more often in the year 2022 (5.1% in 2019 versus 16.0% in 2022, $p = 0.03$ for *S. pyogenes* and, respectively, 1.7% versus 16.0%, $p = 0.004$ for *S. aureus*). Scarlet fever was slightly more common in 2022, OR = 1.11, 95% CI: 0.50–2.44. Moreover, skin infections in 2022 more often manifested in cellulitis (in 2019 3.4% versus in 2022 13.6%, $p = 0.03$) with OR = 4.40, 95% CI: 1.00–19.33. In 2022, sepsis as a complication of varicella was almost five-fold more prevalent than in 2019 ($p = 0.009$) with OR = 5.70, 95% CI: 1.31–24.77. On the other hand, we observed fewer neurological complications ($p = 0.01$) with OR = 0.65, 95% CI 0.44–0.94, especially seizures ($p = 0.006$) in 2022. Other most common complications of varicella infection included otitis media found in 19/221 (8.6%) of patients, pneumonia in 16/221 (7.2%), and syncope in 7/221 (3.2%). We observed eye involvement in 84/221 (38%) patients but with no lesions found in the cornea. As shown in Table 3, no significant difference in the levels of inflammation markers was found.

Table 2. Comparison of clinical presentation of varicella in children hospitalized in 2019 and 2022.

	Total (n = 221)	2019 (n = 59)	2022 (n = 162)	p Value (2019 vs. 2022)	
General condition, n (%)	Good	55 (24.9)	15 (25.4)	40 (24.7)	0.52
	Fair	138 (62.4)	39 (66.1)	99 (61.1)	
	Serious	28 (12.7)	5 (8.5)	23 (14.2)	
Median Time of (in days), IQR	Lesions	6 (5–8)	6 (5–7)	7 (5–8)	0.17
	Fever	3 (1–4)	2 (0–3)	4 (2–5)	<0.0001
	hospitalization	4 (4–6)	4 (3–5)	5 (4–7)	0.01
Skin complications, n (%)	159 (71.9)	31 (52.5)	129 (79.6)	0.0001	

Table 2. Cont.

	Total (n = 221)	2019 (n = 59)	2022 (n = 162)	p Value (2019 vs. 2022)	
Bacterial superinfection, n (%)	156 (70.6)	30 (50.8)	126 (77.8)	0.0001	
Etiology, n (%)	<i>S. pyogenes</i>	29 (13.1)	3 (5.1)	26 (16.0)	0.03
	<i>S. aureus</i>	27 (12.2)	1 (1.7)	26 (16.0)	0.004
	<i>S. pyogenes</i> + <i>S. aureus</i>	3 (1.4)	0	3 (1.9)	0.29
Scarlet fever, n (%)	40 (18.1)	10 (16.9)	30 (18.5)	0.79	
Cellulitis, n (%)	24 (10.9)	2 (3.4)	22 (13.6)	0.03	
Sepsis, n (%)	29 (13.1)	2 (3.4)	27 (16.7)	0.009	
Neurological complications n (%)	Total	12 (5.4)	5 (8.5)	7 (4.3)	0.01
	Meningitis	0	0	0	-
	Cerebellitis	6 (2.7)	3 (5.1)	3 (1.9)	0.19
	encephalitis	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0.54
	Seizures	5 (2.3)	4 (6.8)	1 (0.6)	0.006
Eye involvement, n (%)	84 (38)	21 (35.6)	63(38.9)	0.65	
Other complications, n (%)	Total	58 (26.2)	21 (35.6)	37 (22.8)	0.05
	syncope/unconsciousness	7 (3.2)	2 (3.4)	5 (3.1)	0.9
	otitis media	19 (8.6)	7 (11.9)	12 (7.4)	0.29
	Pneumonia	16(7.2)	5 (8.5)	11 (6.8)	0.66
	Other	13 (5.8)	6 (1.0)	7 (4.3)	0.02

Table 3. Comparison of inflammation markers in patients hospitalized for varicella.

	Total	2019	2022	p Value (2019 vs. 2022)
Leukocytes Median (IQR)	8.8 (6.7–12.3)	9.5 (7.4–13.6)	8.5 (6.5–11.9)	0.13
CRP Median (IQR)	14.0 (6.3–28.8)	9.5 (6.0–30.0)	16 (7.0–28.3)	0.27
PCT Median (IQR)	0.29 (0.16–0.88)	0.26 (0.16–1.24)	0.31 (0.16–0.87)	0.79

3.3. Treatment

Medications used in studied patients are shown in Table 4. Due to the prevalence of bacterial complications of varicella, most of the patients required antibiotic therapy. A major rise in antibiotic use was seen between 2019 and 2022 (71.2% versus 85.2%, $p = 0.01$). Furthermore, patients were treated more frequently with the combination of two different antibiotics simultaneously (only 3.4% of patients in 2019 compared to 15.4% in 2022, $p = 0.01$). Over 60% of hospitalized patients received acyclovir. In 2022, acyclovir was more commonly administered orally ($p = 0.01$). We also noticed an increase in the use of antipyretics (62.7% versus 85.2%, $p = 0.0003$) and intravenous fluids (76.3% versus 88.9%, $p = 0.01$) in the year 2022.

Table 4. Treatment of varicella and its complications.

		Total (n = 221)	2019 (n = 59)	2022 (n = 162)	p Value (2019 vs. 2022)
Number of antibiotics, n (%)	None	41 (18.6)	17 (28.8)	24 (14.8)	0.01
	One	150 (67.9)	40 (67.8)	110 (67.9)	0.98
	Two	27 (12.2)	2 (3.4)	25 (15.4)	0.01
	Three	3 (1.3)	0	3 (1.9)	0.29
Route of administration, n (%),	Oral	20	7	13	0.19
	Intravenous	27	8	19	0.24
	Sequential	133	27	106	0.10
Acyclovir, n (%)	Total	133 (60.1)	33 (55.9)	100 (61.7)	0.43
	Oral	116 (52.5)	24 (40.7)	92 (56.8)	
	Intravenous	10 (4.5)	5 (8.5)	5 (3.1)	0.01
	Sequential	7 (3.2)	4 (6.8)	3 (1.9)	
Antihistamines, n (%)		126 (57.0)	28 (47.5)	98 (60.5)	0.08
Antipyretics, n (%)		175 (79.2)	37 (62.7)	138 (85.2)	0.0003
Intravenous fluids, n (%)		189 (85.5)	45 (76.3)	144 (88.9)	0.01
Mannitol, n (%)		8 (3.6)	3 (5.1)	5 (3.1)	0.48
Steroid, n (%)		10 (4.5)	3 (5.1)	7 (4.3)	0.80

4. Discussion

In this retrospective study, we characterized a group of 221 children hospitalized due to varicella in two periods: the years 2019 and 2022. Thus, it was possible to compare the epidemiological and clinical presentation of the disease one year before the declaration of the COVID-19 pandemic by the World Health Organization (WHO) in March 2020 and after two years of the pandemic, in the period of lesser precaution measures with fully opened institutions like schools and kindergartens as well as entertainment areas such as playgrounds. A major rise in the number of varicella cases requiring hospitalization was observed. One of the possible explanations for this tendency might be a general surge in the prevalence of varicella. In populations that have experienced strict COVID-19 precaution measures, compensatory outbreaks of several infectious diseases have been reported.

For example, in the fall/winter season of 2022/2023, we experienced, similarly to other European countries, a wave of respiratory syncytial virus (RSV) infections. This wave started much earlier, the hospitalization rate was high and affected not only infants but also children of older age groups who were not previously exposed to the virus due to the lockdown [10].

Yearly variation might have contributed as well due to varicella’s interepidemic cycle of 2–5 years [11]. However, according to the epidemiological reports of the National Institute of Public Health—National Institute of Hygiene, in 2019, over 180,000 cases of varicella were diagnosed in Poland, of which 1156 patients were hospitalized [12]. In comparison, in the year 2022, 171,000 cases of varicella were reported, with 839 patients requiring hospitalization [13]. Therefore, we cannot state that the observed higher number of children hospitalized due to varicella in 2022 was caused by the general increase in overall cases of varicella in Poland. We also did not observe a significant rise in the prevalence of varicella in the period of the massive immigration of children from Ukraine (over 1 million) after the onset of the Russian Invasion of Ukraine (March–April 2022), nor did refugees constitute a significant proportion of patients [14]. What we think might be

an accurate explanation for the observed trend is that in 2022, in general, we observed a greater number of infections in children with more severe clinical courses. What is more, Warsaw (Poland), where our hospital is located, provided a home for almost 90,000 war refugees aged 0–19 till the end of May 2022 [15]. The general pediatric hospitals might have had difficulties providing isolation for varicella cases and redirected more patients to our hospital.

We observed a statistically significant change in the age distribution of patients, with a greater proportion of older children and fewer infants. This may be due to a period of COVID-19 isolation during which some children missed the typical age of acquiring varicella. Presumably due to the constantly decreasing number of births in Poland, we are observing a lesser proportion of infants in general and thus a lesser proportion of infants with varicella who require hospitalization.

According to well-established knowledge, varicella peaks in winter and spring [16]. In 2019, the distribution of varicella hospitalization rate was consistent with the above. In May, June, and July of 2022, an unusually high number of cases was observed—possibly a late surge after the immigration wave.

Due to the retrospective character of the study, we could not assess the direct impact of COVID-19 on the morbidity and rate of complications. Yet, according to Naeimi et al., by the end of 2021 around 30–50% of children worldwide have had COVID-19 [17]. In the study based in Poland, the seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies was assessed at the level of 57% [18]. We can assume with a quite high degree of certainty that a greater number of our patients had suffered from COVID-19 in the two years preceding the hospitalization.

In Poland, among many other European countries, national vaccination against varicella has not been implemented. According to the WHO, countries are encouraged to introduce routine varicella immunization if they can reach and sustain vaccine coverage of at least 80%. This has been found to greatly reduce disease and economic burden and prevent shifting varicella infection to older age groups [16]. In our study, none of the hospitalized children received full varicella vaccination. In general, 99.1% of studied patients did not receive any dose of the vaccine. This finding corresponds with the vaccine efficacy estimated between 98% for two doses and 94% for one dose [19]. In the absence of a universal varicella vaccine, it has been estimated that Poland spends a mean value of EUR 22.8 million annually for varicella, placing 6th among European countries in terms of indirect and direct costs [20].

Immunosuppression among our patients did not account for a large number of cases and did not differ significantly between the two comparative years.

As for the source of infection, which remains crucial from an epidemiological perspective, it was established for 83.4% of cases in 2019 and for 69.1% in 2022 ($p = 0.007$). Household and daycare contacts constituted over two-thirds of sources and as such could be easily preventable with the use of varicella vaccine as pre- and postexposure prophylaxis. Knowledge about the source of infection remains crucial when deciding upon the administration of acyclovir, for which household contact remains an indication [6].

When discussing the clinical course of the disease, in 2022 we observed a significantly longer duration of both fever and hospitalization, which correlates with the observed higher number of cases with a severe course of the illness. In one of the studies conducted in France, the most common varicella complications included cutaneous (34%), digestive (19.8%), respiratory (17.6%), neurological (15.3%), and ear, nose, and throat (ENT) complications (8.8%) [21]. In another French multicenter study, skin infections were also the main complication of varicella, constituting up to 47% of all complications [22]. We also observed that bacterial superinfections of the skin were the most common varicella complication overall, with a significant 1.5-fold ($p = 0.0001$) increase in 2022. The main causative pathogens of this complication were *S. aureus* and *S. pyogenes*, which were responsible for up to 29% and 27% of skin infections, respectively. In the last year across Europe, an increase in group A streptococcal (GAS) infections has been observed. In one of the studies performed in the Netherlands, there was a sevenfold rise in the number of invasive GAS infections compared

to years before the COVID-19 pandemic [23]. In our study, we also observed a threefold increase in infections triggered by *S. pyogenes* and over ninefold in infections caused by *S. aureus*. In almost every fifth patient with skin complications, scarlet fever was diagnosed. In the year 2022, we observed more severe skin complications. There was a fourfold increase in cellulitis ($p = 0.03$) and an almost fivefold ($p = 0.009$) increase in the incidence of sepsis. Although the global increase in streptococcal infections played a huge role in the observed rise in skin complications, we also observed a rise in skin complications caused by *S. aureus*. One of the possible explanations is the higher use of telemedicine. Before the COVID-19 pandemic, telemedicine (mainly phone calls) was not used in pediatrics in Poland. However, that has changed during the pandemic and afterwards and might have led to the late recognition of skin complications and therefore late treatment and higher admission rates. Other main complications observed in our study group were otitis media, pneumonia, syncope, cerebellitis, and arthritis (see Table 2). Although basic laboratory inflammation markers did not differ significantly between the comparative years, in 2022 we saw greater use of antibiotics in general, and more often patients required two antibiotics given simultaneously, which corresponds with the observed trend of more severe skin complications followed by cellulitis and sepsis. The most commonly used combination of antibiotics was III-generation cephalosporin (due to often high inflammation markers and the possibility of sepsis) plus clindamycin. Adjunctive use of clindamycin has been proven to improve outcomes in patients with invasive GAS infections due to inhibition of the production of bacterial proteins and superantigens [24,25].

In accordance with longer hospitalizations, longer duration of fever, and a greater number of sepsis, we observed higher use of antipyretics and intravenous fluids.

This study has limitations. It has been conducted retrospectively and thus did not permit us to distinguish between causes and effects. In addition, our study was conducted in a hospital setting, which limited the cross-section of the patient population, representing more severely ill children. Due to the lack of a Pediatric Intensive Care Unit (PICU) in our hospital, patients with critical status or potentially lethal neurological complications, such as stroke or encephalitis, were not admitted or were transferred to the hospitals with the PICU/neurology department. Some of the variables, e.g., patient's general condition at admission were assessed arbitrarily and might have depended on the experience of the admitting doctor.

To the best of our knowledge, we present the only study documenting differences in the epidemiology and clinical presentation of varicella before the onset of the COVID-19 pandemic and after. In addition, our study reflects changes in the epidemiology of varicella not only in the context of the world pandemic but also in the period of the largest migration crisis in Europe since World War II. Given the more than 20-year observance period of the varicella vaccine, we can strongly recommend obligatory national varicella immunization for children. The vaccine has been proven to be safe and initial doubts about long-term efficacy, varicella outbreaks in the older population, or risk of earlier onset of shingles have been dispelled.

5. Conclusions

In conclusion, primary infections with varicella zoster virus in 2022 led to a more severe course of the disease, with higher rates of skin complications and sepsis compared to the pre-pandemic year 2019. Thus, further studies are needed to analyze the tendency of varicella infections, rates of complications, and precautions needed to ensure the best management of VZV infections, especially implementing mandatory varicella vaccination in the national immunization program.

Author Contributions: Conceptualization, M.P.-Ś. and M.P.; methodology, M.P.-Ś.; formal analysis, M.P.-Ś.; investigation, M.P.; resources, M.P.; data curation, M.P.; writing—original draft preparation, M.P.; writing—review and editing, M.P.-Ś.; visualization, M.P.; supervision, M.P.-Ś. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Patient consent was waived due to the retrospective nature of the presented study. The patients' data were protected according to the European Union General Data Protection Regulation. The study was performed in accordance with the ethical standards presented in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the retrospective nature of the study. The patients' data were protected according to the European Union General Data Protection Regulation.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available, because the study based on data collected in the Department's database.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Gershon, A. Varicella Zoster Virus. In *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed.; Cherry, J., Harrison, G., Eds.; Saunders: Philadelphia, PA, USA, 2014; pp. 2021–2032.
- Varela, F.H.; Pinto, L.A.; Scotta, M.C. Global impact of varicella vaccination programs. *Hum. Vaccines Immunother.* **2019**, *15*, 645–657. [CrossRef] [PubMed]
- Bozzola, E.; Spina, G.; Russo, R.; Bozzola, M.; Corsello, G.; Villani, A. Mandatory vaccinations in European countries, undocumented information, false news and the impact on vaccination uptake: The position of the Italian pediatric society. *Ital. J. Pediatr.* **2018**, *44*, 67. [CrossRef] [PubMed]
- Impfkalender 2023. Available online: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender.pdf?__blob=publicationFile (accessed on 20 July 2023).
- Kalendarz Szczepień Ochronnych 2024. Available online: <https://www.gov.pl/web/psse-walcz/kalendarz-obowiazkowych-szczepien-ochronnych-na-rok-2024> (accessed on 19 May 2024).
- Kimberlin, D.W.; Barnett, E.D.; Lynfield, R.; Sawyer, M.H. (Eds.) Varicella Zoster Virus Infections. In *Red Book 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*; American Academy of Pediatrics: Itasca, IL, USA, 2021; p. 834.
- Cohen, R.; Ashman, M.; Taha, M.K.; Varon, E.; Angoulvant, F.; Levy, C.; Rybak, A.; Ouldali, N.; Guiso, N.; Grimprel, E. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect. Dis. Now* **2021**, *51*, 418–423. [CrossRef] [PubMed]
- Ang, H.J.; Menegale, F.; Preziosi, G.; Pariani, E.; Migliari, M.; Pellegrinelli, L.; Sechi, G.M.; Buoro, S.; Merler, S.; Cereda, D.; et al. Reconstructing the impact of COVID-19 on the immunity gap and transmission of respiratory syncytial virus in Lombardy, Italy. *EBioMedicine* **2023**, *95*, 104745. [CrossRef] [PubMed]
- Meldunki Epidemiologiczne. Available online: https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html (accessed on 19 May 2024).
- European Centre for Disease Prevention and Control. *Intensified Circulation of Respiratory Syncytial Virus (RSV) and Associated Hospital Burden in the EU/EEA—12 December 2022*; ECDC: Stockholm, Sweden, 2022.
- Seward, J.; Jumaan, A. VSV: Persistence in the population. In *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*; Arvin, A., Campadelli-Fiume, G., Eds.; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2007; Chapter 40.
- NIZP-PZH. Choroby Zakaźne i Zatrucia w Polsce w 2019 Roku. Available online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf (accessed on 20 July 2023).
- NIZP-PZH. Choroby Zakaźne i Zatrucia w Polsce w 2022 Roku. Available online: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/Ch_2022_Wstepne_dane.pdf (accessed on 20 July 2023).
- Available online: <https://www.unicef.org/press-releases/two-million-refugee-children-flee-war-ukraine-search-safety-across-borders> (accessed on 20 May 2024).
- Warsaw City Council. Warszawa w Kryzysie Uchodźczym. Available online: <https://um.warszawa.pl/documents/39703/26880339/Warszawa+w+kryzysie+uchod%C5%BAczym++raport+za+pierwsze+trzy+miesi%C4%85ce.pdf/5f08dc64-1037-cc30-7835-6193c643b0ab?t=1655819297071> (accessed on 20 July 2023).
- Varicella and Herpes Zoster Vaccines: WHO Position Paper. 2014. Available online: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/242227/WER8925_265-287.PDF (accessed on 20 July 2023).
- Naeimi, R.; Sepidarkish, M.; Mollalo, A.; Parsa, H.; Mahjour, S.; Safarpour, F.; Almukhtar, M.; Mechaal, A.; Chemaitelly, H.; Sartip, B.; et al. SARS-CoV-2 seroprevalence in children worldwide: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* **2022**, *56*, 101786. [CrossRef] [PubMed]
- Franczak, J.; Moppert, J.; Sobolewska-Pilarczyk, M.; Pawłowska, M. The Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies in Children Hospitalized for Reasons Other Than COVID-19. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 3819. [CrossRef] [PubMed]

19. Kuter, B.J.; Weibel, R.E.; Guess, H.A.; Matthews, H.; Morton, D.H.; Neff, B.J.; Provost, P.J.; Watson, B.A.; Starr, S.E.; Plotkin, S.A. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: Final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine* **1991**, *9*, 643–647. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Pawaskar, M.; Méroc, E.; Samant, S.; Flem, E.; Bencina, G.; Riera-Montes, M.; Heining, U. Economic burden of varicella in Europe in the absence of universal varicella vaccination. *BMC Public Health* **2021**, *21*, 2312. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Mandelcwaig, A.; Quinet, B.; Castello, B.; Perez, N.; Grimprel, E. Motifs d'hospitalisation des patients atteints de varicelle dans un établissement pédiatrique parisien: Évolution entre 1990 et 2001. *Arch. De Pédiatrie* **2006**, *13*, 429–435. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Dubos, F.; Grandbastien, B.; Hue, V.; Martinot, A. Epidemiology of hospital admissions for paediatric varicella infections: A one-year prospective survey in the pre-vaccine era. *Epidemiol. Infect.* **2007**, *135*, 131–138. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. de Gier, B.; Marchal, N.; de Beer-Schuurman, I.; Te Wierik, M.; Hooiveld, M.; de Melker, H.E.; van Sorge, N.M. Increase in invasive group A streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022. *Eurosurveillance* **2023**, *28*, 2200941. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Babiker, A.; Li, X.; Lai, Y.L.; Strich, J.R.; Warner, S.; Sarzynski, S.; Dekker, J.P.; Danner, R.L.; Kadri, S.S. Effectiveness of adjunctive clindamycin in β -lactam antibiotic-treated patients with invasive β -haemolytic streptococcal infections in US hospitals: A retrospective multicentre cohort study. *Lancet Infect. Dis.* **2021**, *21*, 697–710. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Andreoni, F.; Zürcher, C.; Tarnutzer, A.; Schilcher, K.; Neff, A.; Keller, N.; Marques Maggio, E.; Poyart, C.; Schuepbach, R.A.; Zinkemagel, A.S. Clindamycin Affects Group A *Streptococcus* Virulence Factors and Improves Clinical Outcome. *J. Infect. Dis.* **2017**, *215*, 269–277.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Publikacja nr 2: Varicella-zoster virus hepatitis – a rare complication of primary infection in immunocompetent children?

Original paper

Varicella-zoster virus hepatitis – a rare complication of primary infection in immunocompetent children?

Maja Pietrzak, Maria Pokorska-Śpiwak

Pediatric Infectious Diseases Department, Regional Hospital of Infectious Diseases in Warsaw, Warsaw, Poland

Abstract

Aim of the study: This research aimed to investigate the incidence and course of varicella-zoster virus hepatitis in immunocompetent children.

Material and methods: Medical charts of children hospitalised between 2019 and 2022 (excluding the period of the COVID-19 pandemic) due to varicella were retrospectively analysed and compared.

Results: In total, 216 children were included in the analysis. In 24 children (11.1%) alanine aminotransferase (ALT) levels were elevated, whereas in 192 (88.9%) children, ALT levels were within the normal range. In 19 patients, ALT levels exceeded the upper limit of normal (ULN) less than twofold, in 4 patients ALT levels were elevated 2-3-fold, and in only one infant, a value 9.4x ULN was observed. None of the patients developed liver failure. The median age at the time of the diagnosis was significantly higher in the group of patients with elevated ALT – 5.5 years vs. 3 years in the group with normal ALT values ($p = 0.02$). The median duration of fever and hospitalization was longer by 1 day in the group with elevated ALT. Additionally, varicella lesions lasted longer in this group, 7.5 days vs. 6 days in the group with normal ALT levels ($p = 0.01$). Although median C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) values did not differ, median leukocyte values were lower ($p = 0.01$) in the group with elevated ALT ($7.3 \times 10^7/\text{ml}$ vs. $8.8 \times 10^7/\text{ml}$).

Conclusions: Elevation of ALT during varicella is observed in 1 out of 10 immunocompetent patients. The course of this hepatitis is predominantly mild.

Key words: varicella, hepatitis, chickenpox, alanine aminotransferase, VZV.

Address for correspondence:

Maja Pietrzak, Pediatric Infectious Diseases Department, Regional Hospital of Infectious Diseases in Warsaw, Warsaw, Poland, e-mail: maja.pietrzak@gmail.com

Introduction

Herpesviridae is a family of viruses with over one hundred species, of which eight have been known to be pathogenic in humans. All these eight species present varying degrees of hepatotropism. The varicella-zoster virus (VZV), also known as human herpesvirus 3 (HHV3), is one of the viruses that belongs to this family. This exclusively human virus is responsible for causing two distinct clinical manifestations: chickenpox (varicella) and shingles (herpes zoster). Varicella is the manifestation of the primary infection with neuronal and haematogenous spread of the virus [1]. It usually presents as a pruritic, vesicular rash with fever. In

immunocompetent children, the course of the disease is predominantly mild. However, in immunocompromised children the disease may be disseminated, with the involvement of crucial organs, presenting as hepatitis, encephalitis or pneumonia. A mild increase in transaminase levels has been recorded during varicella in otherwise healthy children [2], but fulminant hepatitis occurs primarily in immunosuppressed patients [3]. The aim of this study was to analyse the prevalence of liver involvement in primary VZV infection in immunocompetent children and to search for risk factors and clinical findings that may correlate with elevated liver enzymes.

Material and methods

We retrospectively analysed medical charts of children hospitalised between 2019 and 2022 (excluding the period of the COVID-19 pandemic, 2020-2021) due to varicella in our department. Inclusion criteria for this study were as follows: age 0-18 years, final diagnosis of varicella and assessed level of alanine aminotransferase (ALT). Exclusion criteria included known chronic liver disease. Age, sex, immunosuppression, source of the disease, comorbidities, clinical course, and laboratory findings were analysed. The diagnosis of varicella was based on its typical clinical presentation, regardless of whether there was a known exposure to a confirmed case of chickenpox. Other complications were diagnosed clinically or combined with laboratory findings or microbiological testing. Normal ranges of aminotransferase levels were assessed according to age using reference values of the Children's Memorial Health Institute – the largest Polish paediatric healthcare institute with a child gastroenterology and liver transplant unit [4]. The diagnosis of hepatitis was based on the increase in serum ALT activity. Coagulation parameters were assessed according to age reference values [5]. We also assessed the body mass index (BMI) percentiles of studied patients and categorized them into groups of underweight, normal, overweight and obese according to the World Health Organization criteria. Patients' BMI percentiles were analysed in order to exclude the potential influence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) on the observed levels of aminotransferases. Children were divided into two groups: with normal and elevated ALT levels.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using MedCalc Statistical Software version 22.007 (MedCalc, Ostend, Belgium, <https://www.medcalc.org>). Continuous variables were presented as the medians with interquartile ranges (IQRs) and were compared using the Mann-Whitney *U* test. Categorical variables were presented as numbers with percentages and were compared using the χ^2 test. A two-sided *p*-value of < 0.05 was considered significant.

Ethical statement

Patient consent was waived due to the retrospective nature of the present study. The patients' data were protected according to the European Union General Data Protection Regulation. The study was performed in accordance with the ethical standards presented in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Results

Study group

Medical records of 216 children hospitalised due to varicella between 2019 and 2022 (excluding years 2020 and 2021 due to the COVID-19 pandemic) were analysed. The baseline demographic characteristics of the study group are shown in Table 1. In 24 children (11.1%) ALT levels were elevated, whereas in 192 (88.9%) children, ALT levels were within the normal range. In 19 patients ALT levels exceeded the upper limit of normal (ULN) less than twofold, in 4 patients ALT levels were elevated 2-3-fold, and in only one infant the ALT value of 9.4× ULN was observed. Sex distribution was found to be similar in both groups and it was close to equal. The median age at the time of the diagnosis was significantly higher in the group of patients with elevated ALT: 5.5 years vs. 3 years in the group with normal ALT values ($p = 0.02$). The proportion of infants in both groups did not differ significantly and they constituted less than 20% of patients. In the whole cohort of this study, only 3 patients (1.4%) were immunosuppressed and none of them were in the group of patients with elevated ALT. We did not find a significant difference between the groups concerning BMI levels. In the group with normal ALT levels, patients with normal BMI constituted 54.2% (vs. 66.7% in the group with elevated ALT), underweight 7.8% (vs. 12.5%), overweight 3.6% (vs. 4.2%), and obese 5.2% (vs. 12.5%) (see Fig. 1, Table 1).

The source of infection was apparent in 74% of patients in the group with normal ALT levels and in 62.5% of patients in the group with elevated ALT levels. Household contacts constituted 37% in the first group and 33.3% in the second group, whereas day-care contact accounted for 33.3% and 29.2%, respectively. The full distribution of the source of infection is shown in Figure 2.

Comorbidities were found in 21 patients (9.7%) – 15 patients belonged to the group with normal ALT levels and 6 to the group with elevated ALT levels. In the latter group, 4 out of these 6 cases were gastroenteritis. The number of cases of gastroenteritis was significantly higher in the group with elevated ALT levels ($p = 0.006$). Thus we can assume that in 4 out of our 24 patients coinfection with other viruses such as rotavirus might have influenced ALT levels.

Clinical findings

The clinical presentation is shown in Table 2. Children from the elevated ALT group were not found to

Table 1. Baseline demographic and epidemiologic characteristics of the study group

Parameter	Total (N = 216)	Normal ALT (n = 192)	Elevated ALT (n = 24)	P value
Sex, n (%)				
Male	111 (51.4)	99 (51.6)	12 (50.0)	0.88
Female	105 (48.6)	93 (48.4)	12 (50.0)	
Median age in years (IQR)	3 (1-6)	3 (1-6)	5.5 (2.5-7.0)	0.02
Infants, n (%)	40 (18.5)	36 (18.8)	4 (16.7)	0.80
BMI, n (%)				
Normal	120 (55.6)	104 (54.2)	16 (66.7)	0.24
Underweight	18 (8.3)	15 (7.8)	3 (12.5)	0.43
Overweight	8 (3.7)	7 (3.6)	1 (4.2)	0.89
Obese	13 (6.0)	10 (5.2)	3 (12.5)	0.15
No data	57 (26.4)	56 (29.2)	1 (4.2)	0.009
Immunosuppression, n (%)				
	3 (1.4)	3 (1.6)	0	0.53
Comorbidities, n (%)				
Mononucleosis	2 (0.9)	2 (1.0)	0	0.61
Gastroenteritis	11 (5.1)	7 (3.6)	4 (16.7)	0.006
Influenza	7 (3.2)	5 (2.6)	2 (8.3)	0.13
Gastroenteritis + influenza	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0.72
Source of infection, n (%)				
Unknown	59 (27.3)	50 (26.0)	9 (37.5)	0.23
Household	79 (36.6)	71 (37)	8 (33.3)	0.72
Day care	71 (32.9)	64 (33.3)	7 (29.2)	0.68
Refugee camp	7 (3.2)	7 (3.6)	0	0.34

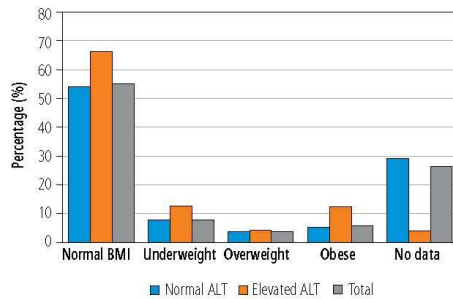


Fig. 1. Distribution of patients with normal and elevated alanine aminotransferase (ALT) according to the body mass index (BMI) in the course of varicella

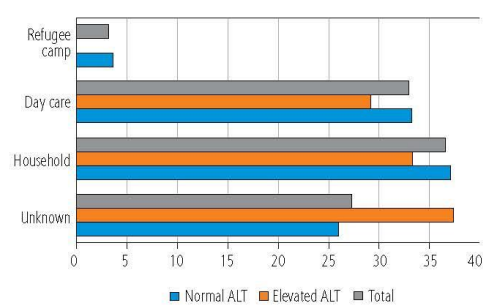


Fig. 2. Distribution of the source of varicella-zoster virus infection in the group with and without elevation of alanine aminotransferase (ALT)

be more severely ill. On admission, 87.5% of them were in good or fair general condition (compared to 86.9% in the group with normal ALT) and only 12.5% were categorized as in serious condition (vs. 13% in the other group). In the group without liver enzyme elevation, more patients were assessed as in good

general status ($p = 0.05$). Most children were hospitalized due to bacterial superinfection of the skin lesions. Other reasons for admission to the hospital included: syncope, pneumonia, bronchitis, dehydration, reactive arthritis and coinfection with another pathogen such as influenza.

Table 2. Clinical presentation in the group with and without elevation of alanine aminotransferase during primary varicella-zoster infection

Parameter	Total (N = 216)	Normal ALT (n = 192)	Elevated ALT (n = 24)	P value
AST, n (%)				
Normal	177 (81.9)	173 (90.1)	4 (16.7)	< 0.0001
Elevated	37 (17.1)	17 (8.9)	20 (83.3)	< 0.0001
No data	2 (0.9)	2 (1.0)	0 (0)	0.61
INR, n (%)				
Normal	31 (14.3)	26 (13.5)	5 (20.8)	0.33
Prolonged > 1.2	25 (11.6)	24 (12.5)	1 (4.2)	0.23
Prolonged > 2.0	0	0	0	-
No data	160 (74.1)	142 (73.9)	18 (75.0)	0.91
APTT, n (%)				
Normal	32 (14.8)	28 (14.6)	4 (16.7)	0.78
Prolonged	18 (8.3)	18 (9.4)	0	0.11
No data	166 (76.9)	146 (76.0)	20 (83.3)	0.42
Liver ultrasonography, n (%)				
Normal	29 (13.4)	25 (13.0)	4 (16.7)	0.62
Enlarged	17 (7.9)	14 (7.3)	3 (12.5)	0.37
No data	170 (78.7)	153 (79.7)	17 (70.8)	0.31
General condition, n (%)				
Good	52 (24)	50 (26)	2 (8.3)	0.05
Fair	136 (63)	117 (60.9)	19 (79.2)	0.08
Serious	28 (13)	25 (13.0)	3 (12.5)	0.94
Median time of... (in days)				
Lesions	6	6	7.5	0.01
Fever	3	3	4	0.10
Hospitalization	4	4	5	0.40
Leukocytes, median in $\times 10^3/\text{ml}$ (IQR)	8.8 (6.7-12.2)	8.9 (6.9-12.4)	7.3 (5.7-10.0)	0.01
CRP, median in mg/l (IQR)	14 (6.5-29.5)	14.5 (6.5-30)	13.5 (6.5-28.0)	0.82
PCT, median in ng/ml (IQR)	0.3 (0.16-0.89)	0.29 (0.16-1.08)	0.37 (0.17-0.65)	0.85

The median duration of fever and hospitalization was longer by 1 day in the group with elevated ALT. Accordingly, varicella lesions lasted longer in this group, 7.5 days versus 6 days in the group with normal ALT levels ($p = 0.01$). Although median C-reactive protein (CRP) (14.5 mg/l vs. 13.5 mg/l) and procalcitonin (PCT) (0.29 ng/ml vs. 0.37 ng/ml) values did not differ, median leukocyte values were lower ($p = 0.01$) in the group with elevated ALT ($7.3 \times 10^3/\text{ml}$) compared to the other group ($8.8 \times 10^3/\text{ml}$). Aspartate aminotransferase (AST) levels were increased in 8.9% of patients with normal ALT levels, whereas AST concentration exceeded the normal range in 83.3% of cases in the group with elevated ALT ($p < 0.0001$). Liver involvement did not result in abnormal coagulation

testing, and neither prothrombin time nor international normalized ratio (INR) differed significantly between groups. None of our patients with varicella-induced hepatitis showed signs of liver failure. Liver ultrasonography was performed in 20% of patients in the group with normal ALT and in almost 30% of patients with elevated ALT. Enlargement of the liver was found only in 7.3% and 12.5% of patients, respectively ($p = 0.37$).

Discussion

Most articles on liver involvement during varicella focus on immunocompromised patients, in whom fulminant hepatitis has been reported [6]. Moreover, cases

of varicella without or with very few skin lesions, but with visceral involvement, have been reported in this group of patients [7-9].

Little is known about the VZV hepatotropism in immunocompetent patients and its potential consequences. Elevation of aminotransferase levels has been reported in an immunocompetent adult patient who developed varicella after VZV vaccination [10]. In another case report, an immunocompetent adult patient had been admitted to the hospital with suspected acute pancreatitis and was later diagnosed with disseminated varicella infection [11]. Phuah *et al.* reported a case series of 8 patients, without known immunosuppression, who had a severe course of varicella. One of the patients developed disseminated VZV infection with hepatitis, disseminated intravascular coagulation and subsequent death [12]. Visceral VZV infection, although rare, might happen in immunocompetent children, and the scale of liver involvement during primary infection in children has not been widely studied.

According to Gershon, elevated aminotransferase levels in the course of varicella are common [2]. However, Feldman *et al.* stated that hepatitis defined as serum aspartate aminotransferase level ≥ 100 U/l) is infrequent in otherwise healthy children [13]. Both authors underlined that the condition is self-limiting and not followed by any sequelae. In our study group, we analysed levels of ALT with cut-offs established according to age-related reference values. These criteria were met by 11% of patients; thus, the frequency of liver involvement in varicella can be estimated as 1 in 10 paediatric patients. We also found a positive association of older age with higher prevalence of ALT elevation in older patients, which corresponds with the more serious course of varicella in older children. However, this association was not observed for infants, who are also considered to be in the risk group of more severe varicella. Sex distribution was equal. The source of infection defines the proximity and duration of contact with the infected person. The closer and the longer the contact is, e.g. home contact, the more viral particles can invade the organism. Higher viral load translates into more severe varicella and thus is an indication for acyclovir therapy [14]. However, we did not observe that the source of infection and thus viral load had an impact on liver involvement. According to Feldman *et al.*, no correlation was found between the severity of chickenpox and liver involvement [13]. In our study, a higher percentage of children with normal ALT levels had good general condition upon admission compared to children with elevated ALT (borderline significant): 26% of children with normal ALT levels were found in good general condition vs. 8.3% in the group

with elevated ALT levels, $p = 0.05$. However, there was no difference in the proportion of children admitted in serious condition (13% vs. 12.5%, $p = 0.94$). The median duration of fever, hospitalisation, and skin lesions were longer in the group with elevated ALT levels. Levels of inflammatory markers did not differ significantly, but the median leukocyte value was lower in children with liver involvement (8.9 vs. $7.3 \times 10^9/\text{mm}^3$, $p = 0.01$). Due to its exclusiveness to the human species, comprehensive studies on the immunological background of VZV infection are limited. Studies on models using mice with severe combined immunodeficiency (SCID) and xenografts of human skin, thymus and dorsal root ganglia helped to shed some light on the pathology of infection. The major role of VZV-infected CD4⁺ T cells in spreading the infection throughout the organism has been proven, but the understanding of mechanisms, other than viral load, that would explain the number of lesions and visceral involvement from an immunological perspective remains vague [15]. It is not yet known whether the elevation of liver enzymes is due to viral replication in the liver or to the inflammatory response [1].

We did not observe differences in coagulation parameters between the groups. Only one out of 24 patients with hepatitis had an elevated INR (1.49), and it was probably attributable to a more severe clinical course with bacterial superinfection of skin lesions and suspected sepsis (PCT 3.28 ng/ml; lesions and hospitalisation lasted 9 days; concomitant treatment with 2 antibiotics).

The number of cases of gastroenteritis was significantly higher in the group with elevated ALT levels and was observed in 4 out of 24 patients (2 cases of rotavirus, 1 adenovirus, 1 unknown). Because of that, we cannot differentiate whether the observed rise in aminotransferase concentration in these 4 cases was attributable to the varicella-zoster virus or other viruses such as rotaviruses, which are also known to show some level of hepatotropism [16]. Due to this fact, the real incidence of liver involvement in primary VZV infection might be closer to 9%.

Overall, in our research, hepatitis occurred in 1 out of 10 patients. It was mild and did not result in liver failure. Patients with elevated ALT levels were older and had a longer clinical course of the disease. ALT levels were mostly less than twice the ULN. Overall, synthetic function of the liver was normal and ultrasonography revealed no abnormalities.

Our study is limited by the fact that it was conducted retrospectively. Therefore, not all children underwent ultrasonography examination or had their coagulation parameters taken. Moreover, we could not assess the

time needed for normalization of liver parameters. Furthermore, the patients have not been tested for other hepatotropic viruses.

However, to the best of our knowledge, we present one of the few studies that describe the incidence of liver involvement in varicella in immunocompetent children. Moreover, we analysed multiple variables and assessed their correlation with the prevalence of VZV hepatitis.

Conclusions

During primary VZV infection around 1 out of 10 immunocompetent children experience mild hepatitis. Children in this group are usually older and tend to have a longer clinical course of varicella. Liver function testing and ultrasonography of the organ are generally normal. Liver failure was not observed.

Disclosures

This research received no external funding.

Institutional review board statement: Not applicable.

The authors declare no conflict of interest.

References

- Moffat J, Ku CC, Zerboni L, et al. VZV: pathogenesis and the disease consequences of primary infection. In: Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al. Cambridge University Press, Cambridge 2007; Chapter 37.
- Gershon A. Varicella Zoster Virus. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Cherry J, Harrison G, Kaplan S, et al. Elsevier, Philadelphia 2014; 2021-32.
- Cisneros-Herreros JM, Herrero-Romero M. Hepatitis por virus del grupo herpes. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24: 392-398.
- Jańczyk W. Jakie są normy aktywności aminotransferaz u noworodków, niemowląt i dzieci starszych? Medycyna Praktyczna 2014. Available from: <https://www.mp.pl/pytania/pediatria/chapter/B25,QA.3.13.1>.
- Toulon P, Berruyer M, Brionne-François M, et al. Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations. Thromb Haemost 2016; 116: 9-16.
- Lee DY, Kim YJ, Lee JY, et al. Varicella presenting as atypical vesicular lesions and fulminant hepatitis in an adolescent with leukemia. Int J Dermatol 2014; 53: 231-233.
- Mantadakis E, Anagnostatou N, Danilatou V, et al. Fulminant hepatitis due to varicella zoster virus in a girl with acute lymphoblastic leukemia in remission. J Pediatr Hematol Oncol 2005; 27: 551-553.
- Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, et al. Fatal visceral varicella-zoster virus infection without skin involvement in a child with acute lymphoblastic leukaemia. J Pediatr Hematol Oncol 2008; 25: 237-242.
- Balkis MM, Ghosn S, Sharara AI, et al. Disseminated varicella presenting as acute abdominal pain nine days before the appearance of the rash. Int J Infect Dis 2009; 13: e93-95.
- Scotch AH, Hoss E, Orenstein R, et al. Disseminated varicella-zoster virus after vaccination in an immunocompetent patient. J Am Osteopath Assoc 2016; 116: 402-405.
- Kim SH, Haycox C. Primary disseminated varicella presenting as an acute abdomen. Pediatr Dermatol 1999; 16: 208-210.
- Phuah HK, Chong CY, Lim KW, Cheng HK. Complicated varicella zoster infection in 8 paediatric patients and review of literature. Singapore Med J 1998; 39: 115-120.
- Feldman S, Crout JD, Andrew ME. Incidence and natural history of chemically defined varicella-zoster virus hepatitis in children and adolescents. Scand J Infect Dis 1997; 29: 33-36.
- Gnann JW Jr. Antiviral therapy of varicella-zoster virus infections. In: Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al. Cambridge University Press, Cambridge 2007; Chapter 65.
- Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. Nat Rev Microbiol 2014; 12: 197-210.
- Akelma AZ, Kütükoğlu I, Köksal T, et al. Serum transaminase elevation in children with rotavirus gastroenteritis: Seven years' experience. Scand J Infect Dis 2013; 45: 362-367.

Publikacja nr 3: Shingles in Children

CONTENTS

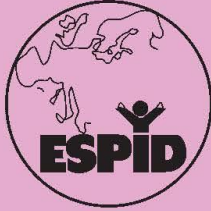
Shingles in Children

EDITORIAL BOARD

Editors: Tobias Tenenbaum and Marc Tebruegge

Handling ERR Board Editors

Ira Shah and Marc Tebruegge



Downloaded from http://pids.ww.kluweronlin.com/ by ERMMSFPHKXZ from 110.244.1.10 on 09/05/2024
110.244.1.10:443 [110.244.1.10] - 09/05/2024 11:05:11 AM

Shingles in Children

Maja K. Pietrzak¹, MD,* and Maria Pokorska-Śpiewak, MD, PhD*†

Key Words: shingles, varicella-zoster virus, zoster

INTRODUCTION

Varicella-zoster virus (VZV) causes chickenpox and shingles. Chickenpox, the primary infection, is highly contagious, and in populations without high varicella vaccination coverage, around 80% of children are infected by the age of 10 years. Some countries, such as the United States, Latvia, Italy, and Hungary, have introduced routine national varicella vaccination programs. After the introduction of varicella immunization in the United States, a reduction in chickenpox incidence by 76–87% has been observed.¹ Herpes zoster (HZ), also known as shingles, is a reactivation of a latent VZV infection. In countries with low varicella vaccination coverage, chickenpox in early childhood and immunosuppression are the main risk factors for HZ in children. However, widespread immunization may change dynamics in the prevalence of HZ. Vaccine-strain

virus, introduced during immunization, is also capable of latent infection.² Moreover, it has been debated, whether, without the booster effect of widely prevalent varicella, HZ may become more prevalent and appear in younger age groups. This review aims to describe the current epidemiology and risk factors for shingles in children. In addition, the clinical course and the management of HZ are discussed.

EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS

HZ is a reactivation of a latent virus that resides in the nerve cells after inoculation during primary infection (chickenpox). Due to the different pathogenesis, the seasonality and epidemics that are characteristic of chickenpox, are not observed in HZ.¹

The general incidence of HZ worldwide has been estimated at 3–5 cases per 1000 person-years.³ However, most of these cases occur in elderly patients.

The incidence of HZ in the pediatric population is 4–7 times lower, with around 0.74 cases per 1000 person-years.⁴ Between the ages of 1 and 9 years, the incidence rate is around 0.4 cases per 1000 person-years and it increases to 1.06 in the group of children >10 years.⁴ In an American study, the incidence rate in unvaccinated children was estimated at 1.7 per 1000 person-years. Studies from Iceland and France showed incidence rates of 1.6 and 2.2, respectively.^{5,6} In addition, a short rise and then a fall in HZ incidence in children were observed after the introduction of routine varicella vaccination.⁴ The observed decline may be attributed to the immunity induced in vaccinated individuals

and reduced viral circulation due to herd immunity.

According to Weinmann et al¹ children vaccinated against varicella had a 78–79% lower risk of HZ compared with unvaccinated counterparts during an 11-year observation period, and the incidence was even lower after 2 doses of the vaccine. However, in several of the immunized children, latent infection in the dorsal ganglia may develop. Among vaccinated children who developed HZ, the vaccine strain is responsible for around half of the cases, whereas the wild VZV strain is a causative agent in the other half.² The vaccine strain is distinctly less neurovirulent compared with the wild type and neurologic sequelae of HZ, such as meningitis and encephalitis, are uncommon.⁷ Rash after varicella vaccination is a risk factor for zoster in the future.⁸

Although the overall risk of HZ is reduced after vaccination, for vaccinated children aged 1–2 years it is slightly higher than in unvaccinated children.^{2,4} Correspondingly, children who develop chickenpox <1 year of age are also at higher risk of HZ.² This phenomenon may be explained by an immature T-cell response and difficulty in containing infection in the latent phase.

The male-to-female ratio among children suffering from HZ differs between studies. In the United States, a slight predomination of females has been reported, in Europe (Poland), the ratio was equal, whereas in Asia (Korea), the male-to-female ratio was 1.6:1.^{4,9,10}

Asian and Caucasian descent is associated with a higher risk for HZ in both adults and children.¹¹ Immunosuppressed

Accepted for publication May 10, 2024

*From the Pediatric Infectious Diseases Department, Regional Hospital of Infectious Diseases in Warsaw, Poland; and †Department of Children's Infectious Diseases, Medical University of Warsaw, Poland

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Handling ERR Editors: Fani Ladomenou and Else Bijker.

Address for correspondence: Maja Pietrzak, MD, Pediatric Infectious Diseases Department, Regional Hospital of Infectious Diseases in Warsaw, Oddział XI, Wolska 37, 01-201 Warszawa, Poland. E-mail: maja.pietrzak@gmail.com.

Copyright © 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0891-3668/24/XXXX-0000

DOI: 10.1097/INF.0000000000004404

The ESPID Reports and Reviews of *Pediatric Infectious Diseases* series topics, authors and contents are chosen and approved independently by the Editorial Board of ESPID.

children have a 5–6 times higher risk of HZ with a ratio of 4 cases per 1000 person-years.⁴ Children living with HIV have an even higher risk of HZ with an incidence rate of 10 cases per 1000 person-years.¹² Some chronic diseases have been associated with a higher risk of HZ, for example, adjusted OR for asthma is 1.5–2.5.¹³ This may be explained, for example, by the long-term use of inhaled corticosteroids. A link between acute infections, especially those associated with lymphopenia, such as COVID-19, and HZ is suspected.¹⁴ The role of sex hormones and puberty in the reactivation of VZV has been proposed as an explanation for the increased incidence in teenagers.¹⁵

CLINICAL COURSE

HZ manifests with vesicles on an erythematous basis, and it is usually limited to one, two or rarely more contiguous unilateral dermatomes. Regional lymphadenopathy, pruritus, pain, malaise and fever can occur before or simultaneously with the appearance of the rash. New lesions stop forming within 3–7 days. Although common in adults with HZ, pain occurs in less than half of the pediatric patients; it is reported by 28% of children aged less than 5 years and up to 60% of children aged 15–19.¹⁶ This symptom is uncommon in children vaccinated against varicella; in 1 study none of the vaccinated patients with HZ developed a painful rash.¹⁷

In immunocompromised children, fever is more often observed than in immunocompetent kids.¹⁰ The most common localization of lesions was thoracic dermatome (59% of immunocompetent and 32% of immunocompromised cases).¹⁰ Similar domination was shown in other studies.¹⁴ However, in children with vaccine-strain HZ, lumbar and cervical dermatomes are more commonly involved.² The distribution of dermatome involvement by Biełkowski et al.¹⁰ is shown in Figure 1.

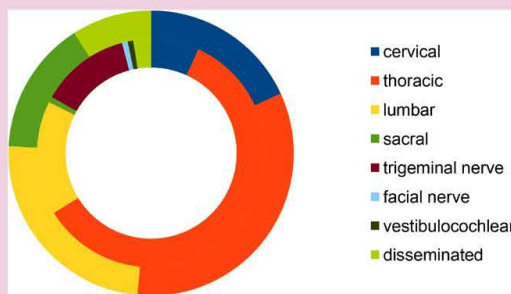


FIGURE 1. Dermatome involvement in immunocompetent children (outer circle) and in immunocompromised children (inner circle). The diagram was created based on the data by Biełkowski et al.¹⁰

COMPLICATIONS

The hospitalization rate is established at 13%–37% of cases and immunocompetent children constitute many hospitalized patients.^{10,18} Hospitalization lasts longer in immunocompromised children.¹⁹ The suggested prevalence of complications is between 11 and 13%. Surprisingly, in one of the studies, immunocompetent children were more likely to develop complications, which might have been due to the preemptive antiviral therapy and early hospitalization in immunocompromised children compared with immunocompetent children.^{10,18,20} The most common complication, both in immunocompetent and immunocompromised children, is bacterial superinfection of the skin lesions, which constitutes around 5.2%–9.3% of all complications in immunocompetent patients and 3.8%–14.7% in immunocompromised cases. Other complications, such as meningitis, sepsis, facial palsy, uveitis and keratitis, and postherpetic neuralgia are rare.^{10,18} Postherpetic neuralgia occurs more often in immunocompromised children. Disseminated HZ may be found in up to 40% of immunocompromised patients.¹⁹ Some of the more unique complications include:

1. HZ ophthalmicus (HZO)—involvement of the V1 branch of the trigeminal nerve; the incidence in adults has been estimated at around 8%; it is more common in immunocompetent children than in immunocompromised children.²¹ In around 50% of HZO cases, there is eye involvement with a risk of vision loss.²² HZO has also been reported in immunocompetent, vaccinated children.
2. Ramsey Hunt syndrome (RHS)—involvement of the facial nerve presenting with unilateral facial palsy, otalgia and zoster of the auricle or external auditory canal, sometimes presenting simultaneously with symptoms from the vestibulocochlear and trigeminal nerves.²² Due to the possibility of zoster sine herpette, VZV

should always be considered as a cause of acute facial paralysis.

3. Laryngeal HZ—symptoms include severe throat pain and dysphagia, sometimes accompanied by fever and cervical lymphadenopathy; it is diagnosed based on the laryngoscopic examination that shows mucosal lesions with a concomitant increase in VZV serum antibody titers or positive polymerase chain reaction (PCR) of the mucosal lesion^{23,24}; possible complications include chronic persisting cough.²⁵ Laryngeal HZ should be considered in a patient with characteristic symptoms and poor response to antibiotics.²⁴

DIAGNOSIS

Diagnosis of HZ usually relies on clinical presentation and does not involve additional testing. Anti-VZV antibody testing is recommended only if the patient's history of varicella/varicella vaccination is unknown. DNA analysis using the PCR of fluid from vesicles may help to determine the etiology in atypical cases in VZV seropositive patients. PCR may also be used to distinguish between vaccine and wild-type strains, although it is not routinely available.

TREATMENT

Acyclovir, famciclovir, valaciclovir and brivudine limit the appearance of new lesions and accelerate healing. Acyclovir and valaciclovir reduced the time to cessation of new vesicle formation by about 1.5 days and the time to 50% lesion healing by about 2.5 days.²⁶ Due to the worse bioavailability, acyclovir requires more frequent dosing compared with valaciclovir. The choice of the drug depends on the healthcare professional's experience, local drug availability, and other factors, such as chronic diseases (e.g., nephrotoxic drugs should be avoided in children suffering from renal problems) or medications.

Antiviral treatment should be considered in all children presenting within 72 hours of onset of the disease. Patients presenting after 72 hours may still benefit from the antiviral treatment and it may be implemented in the following cases:

1. involvement of the face or neck,
2. complications,
3. severe rash,
4. severe atopic dermatitis or eczema.

The recommended dose of acyclovir is 60–80 mg/kg per day in 4 doses (max. 800 mg per dose) orally. Immunosuppressed children or those with serious complications, such as involvement of the eye, require

hospitalization and intravenous administration of the drug.²⁷ Intravenous acyclovir every 8 hours is recommended with 500 mg/m² or 10 mg/kg per dose. The therapy should last 7 days or should be stopped 2 days after no new lesions have formed. The most common side effects include headache and nausea/vomiting. The dose should be adjusted in the case of renal impairment, and administration with other potentially nephrotoxic drugs should be carefully considered.¹² In case of significant improvement after intravenous therapy, a switch to oral therapy may be considered.

Long-term valacyclovir suppressive treatment as secondary prophylaxis might be beneficial in HZO, but no consensus on the duration of this prophylaxis exists.²⁸ Hopefully, the ongoing Zoster Eye Disease study in adults will shed some light on this topic. No consensus exists on the chronic use of valacyclovir for the prevention of the recurrent HZ.

WORK-UP: WHEN TO SEARCH FOR IMMUNODEFICIENCIES AND NEOPLASMS?

A comprehensive history of a child with HZ seems to be sufficient for selecting patients at risk of malignancy or immune deficiencies and broad investigations are not indicated.⁵ Worth mentioning is also the fact that infantile HZ may develop in otherwise healthy infants who were exposed to varicella antenatally or in the first months of life.²⁹ However, in an Indian study of 26 children with HZ with no previous medical history no symptoms or signs of immunodeficiency, HIV infection was diagnosed in 4 patients.³⁰ In world regions with a higher incidence of HIV infection in the general population, with poor general medical access or lack of regular medical appointments, testing for HIV infection in children with HZ should be considered.

As a first-line testing for immunodeficiencies, we recommend:

1. complete blood count,
2. peripheral blood smear,
3. quantitative serum IgG, IgM and IgA levels,
4. HIV antigen and antibodies combined testing,
5. assessment of populations of lymphocytes.

Although older studies debated the correlation between HZ and the risk of developing neoplasm in adults, newer papers show only an elevated risk of hematologic cancer with a hazard ratio between 1.15 (for lymphoma) and 1.63 (for multiple myeloma).³¹ The number of such studies in children is limited. In the study by Petrusson et al⁵ children were followed for a maximum of 6 years after the HZ diagnosis, and no correlation between HZ and the risk of neoplasm was found.⁵

The choice of laboratory and imaging tests aimed at searching for neoplasms will depend on the symptoms found in the medical history and physical examination and may include, for example, chest radiograph, abdominal ultrasonography, complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, liver and kidney function test, uric acid, lactate dehydrogenase and ions (sodium, potassium, calcium, magnesium, and phosphorus) levels.

CONCLUSION

Countries where the varicella vaccine was introduced have witnessed a fall in the incidence of pediatric HZ. HZ in children differs compared with adults, with usually milder clinical presentation and relatively rare complications. Early diagnosis and prompt treatment are recommended to alleviate symptoms and prevent potential complications.

REFERENCES

1. Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, et al. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol*. 2010;48:S2–S7.
2. Weinmann S, Chun C, Schmid D, et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005–2009. *J Infect Dis*. 2013;208:1859–1868.
3. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014;4:e004833–e004833.
4. Weinmann S, Naleway AL, Koppolu P, et al. Incidence of herpes zoster among children: 2003–2014. *Pediatrics*. 2019;144:470–477.
5. Petrusson G, Helgason S, Gudmundsson S, et al. Herpes zoster in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:905–908.
6. Chidiac C, Brunelle J, Daures J, et al. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. *Clin Infect Dis*. 2001;33:62–69.
7. Rand K, He K, Dien Bard J, et al. The brief case: vaccine strain herpes zoster ophthalmicus and meningoencephalitis in an immunocompetent child. *J Clin Microbiol*. 2023;61:e0071422.
8. Hardy I, Gershon A, Steinberg S, et al. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine: a study in children with leukemia. Varicella Vaccine Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325:1545–1550.
9. Kang DH, Kwak BO, Park AY, et al. Clinical manifestations of herpes zoster associated with complications in children. *Children (Basel)*. 2021;8:845.
10. Biełkowski C, Talarek E, Pokorska-Śpiewak M. The clinical course of herpes zoster is similar in immunocompetent and immunocompromised paediatric patients. *J Paediatr Child Health*. 2023;59:1112–1114.
11. Tseng H, Smith N, Marcy S, et al. Risk factors of herpes zoster among children immunized with varicella vaccine: results from a nested case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:205–208.
12. WHO. Guidelines on the treatment of skin and oral HIV-associated conditions in children and adults. WHO. 2014 [cited 2024 Jan 11]. Available at: <https://www.who.int/publications/item/97892241548915>

13. Wi CI, Kim BS, Mehra S, et al. Risk of herpes zoster in children with asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36:372–378.
14. Tabet A, Mahé E, Boralevi F, et al; Société Française de Dermatologie Pédiatrique. Herpes zoster in children during the COVID-19 pandemic in France: a retrospective multicenter observational study. *Ann Dermatol Veneréol*. 2023;150:46–48.
15. Yasuda R, Minami K, Ogawa A, et al. Herpes zoster and meningitis in an immunocompetent child: a case report. *J Med Case Rep*. 2019;13:182.
16. Guess H, Broughton D, Melton LI, et al. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics*. 1985;76:512–517.
17. Gündoğdu M, Erden N, Karagun E, et al. Annual pattern and clinical characteristics of herpes zoster in immunocompetent children in a rural area. *Dermatol Ther*. 2021;34:e14570.
18. Kanamori K, Shoji K, Kinoshita N, et al. Complications of herpes zoster in children. *Pediatr Int*. 2019;61:1216–1220.
19. Hwang JH, Kim KH, Han SB, et al. A clinico-epidemiological multicenter study of herpes zoster in immunocompetent and immunocompromised hospitalized children. *Clin Exp Vaccine Res*. 2019;8:116–123.
20. Grote V, von Kries R, Rosenfeld E, et al. Immunocompetent children account for the majority of complications in childhood herpes zoster. *J Infect Dis*. 2007;196:1455–1458.
21. Hakim FE, Riaz K, Farooq A. Pediatric herpes zoster ophthalmicus: a systematic review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023;261:2169–2179.
22. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: a review of clinical manifestations and management. *Viruses*. 2022;14:192.
23. Maki S, Yamanaka T, Izumita R, et al. Laryngeal herpes zoster with multiple symptoms in a child. *J Infect Chemother*. 2023;29:205–207.
24. Yagi H, Horita S, Komura M, et al. Pharyngolaryngeal herpes zoster: a pediatric case. *Pediatr Int*. 2020;62:990–992.
25. Ling B, Novakovic D, Sulica L. Cough after laryngeal herpes zoster: a new aspect of post-herpetic sensory disturbance. *J Laryngol Otol*. 2014;128:209–211.
26. Gnann JW Jr. Chapter 65: Antiviral therapy of varicella-zoster virus infections. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al, eds. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*; 2007.
27. Szenborn L, Kraszewska-Głomba B, Jackowska T, et al. Polish consensus guidelines on the use of acyclovir in the treatment and prevention of VZV and HSV infections. *J Infect Chemother*. 2016;22:65–71.
28. Keramida P, Antoniadi M, Archimanditou E, et al. Herpes zoster ophthalmicus in a healthy toddler fully immunized against varicella-zoster virus: a case report and review of treatment strategies in children. *Cureus*. 2023;15:e33352.
29. Kurlan JG, Connelly BL, Lucky AW. Herpes zoster in the first year of life following postnatal exposure to varicella-zoster virus. *Arch Dermatol*. 2004;140:1268–1272.
30. Katakam B, Kiran G, Kumar U. A prospective study of herpes zoster in children. *Indian J Dermatol*. 2016;61:534.
31. Kim M, Han K, Yoo SA, et al. Herpes zoster and subsequent cancer risk: a nationwide population-based cohort study in Korea. *Dermatology*. 2021;237:73–78.

Publikacja nr 4: Meningitis in the Course of Herpes Zoster Ophthalmicus in an Immunocompetent Boy.

TABLE 1. Cerebrospinal Fluid Culture Analyzed in Vitek2 System (Biomérieux)

Antibiotic	Initial	Control
	Value/Interpretation	Value/Interpretation
Amikacin	≥64 µg/mL (R)	≥64 µg/mL (R)
Aztreonam	≥64 µg/mL (R)	
Cefazolin	≥64 µg/mL (R)	
Cefepime	≥64 µg/mL (R)	≥64 µg/mL (R)
Ceftazidime	≥64 µg/mL (R)	≥64 µg/mL (R)
Ceftriaxone	≥64 µg/mL (R)	
Ciprofloxacin	≥1 µg/mL (Susceptible)	≥1 µg/mL (S)
Gentamicin	≥16 µg/mL (Resistant)	≥16 µg/mL (R)
Meropenem	≥64 µg/mL (Resistant)	≥64 µg/mL (R)
Piperacillin/tazobactam	32 µg/mL (Susceptible)	≥128 µg/mL (R)
Tigecycline	1 µg/mL (S)	≥8 µg/mL (R)
Trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX)	40 µg/mL (S)	≥320 µg/mL (R)
Colistin		≥16 µg/mL (R)
Doripenem		≥8 µg/mL (R)
Imipenem		≥16 µg/mL (R)

(R), resistant; (S), susceptible.

Downloaded from http://journals.lww.com/pidj by ENIDM56P8Kw/TZEqu110R44KLLHEZqstH4XMI0hCw/CX1AW n1qdp/10qfHD3J0000R5VITV5FAC5VCA0A0AD0D8R2N198H519E on 09/05/2024

Andrés Felipe Arias, MD
Pediatric Infectious Diseases Division
Hospital Erasmo Meoz Cucuta
Colombia

REFERENCES

1. Agrawal A, Ravikumar R, Varun CN, et al. Global proteome profiling reveals drug-resistant traits in *Elizabethkingia meningoseptica*: an opportunistic nosocomial pathogen. *OMICS*. 2019;23:318–326.
2. Sahu MK, Balasubramaniam U, Bipin C, et al. *Elizabethkingia meningoseptica*: an emerging nosocomial pathogen causing septicemia in critically ill patients. *Indian J Crit Care Med*. 2019;23:104–105.
3. Kamaslan A, Kadayifçi EK, Turel O, et al. Intravitreal ciprofloxacin usage in treatment of multidrug-resistant central nervous system infections: report of four cases. *Pediatr Rep*. 2014;6:53–55.
4. Nau R, Blei C, Eiffert H. Intrathecal antibacterial and antifungal therapies. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33:e00190–e00119.

varicella-zoster virus (VZV) reactivation, but it might be accompanied by complications in the central nervous system, such as cranial nerve palsies, meningoencephalitis or myelitis. Meningitis in the course of VZV reactivation in immunocompetent children is very rare, showing an incidence of 5.4% in children with zoster.¹ VZV travels also to the arterial adventitia, and thus, it may lead to vascular complications. Zoster ophthalmicus in particular can lead to the involvement of the cerebral arteries and subsequent stroke.²

A 12-year-old boy presented to the emergency room with suspicion of herpes zoster ophthalmicus. Six days before admission, the patient developed a fever >39 °C, a left-sided headache, followed by 2 episodes of vomiting. Three days before the admission, the patient's mother noticed vesicular lesions on the left upper eyelid and eyebrow (Fig. 1). The boy had

no history of head trauma nor any gait/balance disturbances. He had been diagnosed with varicella at the age of 2 weeks (direct contact with a sibling suffering from chickenpox). The patient reported no chronic diseases, no recurrent infections or loss of weight. The patient had been consulted in the Pediatric emergency room 1 day before the admission and had been referred to an ophthalmologist. On the day of admission, the ophthalmologist diagnosed him with herpes zoster ophthalmicus, but no further investigations were undertaken. On admission to our department, the patient was under a fair general condition, GCS 15, with normal vital signs, with an adequate psychological condition. Vesicular lesions on an erythematous basis without signs of bacterial superinfection were found on the left upper eyelid, the left eyebrow, and the left frontotemporal region. Some of the lesions were in the stage of crusts. His head was tender on palpation in the regions of C2-C3 dermatomes. Submandibular lymph nodes were enlarged to 1.5 cm. Meningeal and cerebellar signs were negative. No nuchal rigidity was observed. No other abnormalities were found on physical examination. Blood analysis showed no abnormalities except for slight domination of lymphocytes in the peripheral blood smear. Inflammatory markers were low. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis revealed pleocytosis of 223 (94% lymphocytes), with normal protein and glucose levels. Multiplex PCR testing of CSF detected DNA of VZV. Diagnosis of zoster meningitis was established. Intravenous acyclovir in the dosage of 500 mg/m² every 8 hours was implemented for 10 days. The patient was discharged home in good general condition with no neurologic complications.

In the study by Petursson et al, patients were followed for up to 6 years and

Meningitis in the Course of Herpes Zoster Ophthalmicus in an Immunocompetent Boy

To the Editors:

Herpes zoster tends to be recognized as a regional manifestation of

Address for Correspondence: Maja K. Pietrzak, MD, Pediatric Infectious Diseases Department, Regional Hospital of Infectious Diseases, Oddział XI, Wolska 37, 01-201 Warszawa, Poland. E-mail: maja.pietrzak@gmail.com.

Copyright © 2023 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
ISSN: 0891-3668/23/429-e361-e362
DOI: 10.1097/INF.0000000000003985



FIGURE 1. Herpes zoster ophthalmicus lesions before admission to the hospital.

no association between the risk of undiagnosed malignancy and shingles in childhood was found. We want to highlight that collecting thorough history of a patient is sufficient for selecting patients at the risk of neoplasms or immune deficiencies and broad laboratory testing, imaging studies or invasive investigations are not indicated in children with zoster.³

This article draws attention to the early recognition of zoster and even more its complications in immunocompetent children.

Maja K. Pietrzak, MD

Pediatric Infectious Diseases Department
Regional Hospital of Infectious Diseases
Warsaw, Poland

Magdalena Pluta, MD, PhD
Maria Pokorska-Śpiwak, MD, PhD
Magdalena Marczyńska, MD, PhD

Pediatric Infectious Diseases Department
Regional Hospital of Infectious Diseases
Warsaw, Poland
Department of Children's Infectious
Diseases
Medical University of Warsaw,
Warsaw, Poland

REFERENCES

- 1. Gershon A, Gershon M, Breuer J, et al. Advances understanding of pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol.* 2010;48 (Suppl 1):S2–S7.
- 2. Lin HC, Chien CW, Ho JD. Herpes zoster ophthalmicus and the risk of stroke: a population-based follow-up study. *Neurology.* 2010;74:792–797.
- 3. Petrusson G, Helgason S, Gudmundsson S, et al. Herpes zoster in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:905–908.

A Very Rare Pathogen of
Osteomyelitis: *Alcaligenes faecalis*

To the Editors:

Alcaligenes faecalis is a Gram-negative, A-rod-shaped, oxidase-positive, catalase-positive, obligate aerobic, motile and non-fermenting bacteria.¹ It is commonly found in the environment (soil or water) and in the

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Address for correspondence: Gulhadiye Avcu, MD, Ege University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases, 35100 Bornova, Izmir, Turkey. E-mail: gul_akbas@yahoo.com.tr

Copyright © 2023 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
ISSN: 0891-3668/23/429-e362-e363
DOI: 10.1097/INF.0000000000003993

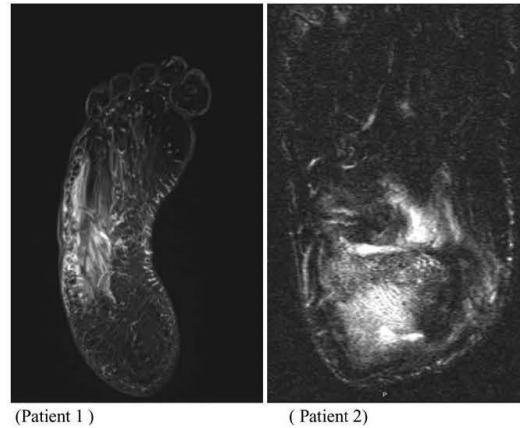


FIGURE 1. MRI (T2 weighted) showing osteomyelitis of the right foot. MRI indicates magnetic resonance imaging.

human gut.² *A. faecalis* has been associated with various infections such as bacteremia, meningitis, endophthalmitis, endocarditis, skin and soft tissue infections, urinary tract infections, peritonitis, otitis media and pneumonia.³ Here, we present 2 patients with osteomyelitis due to *A. faecalis*, a rarely reported clinical condition in the literature.

Patient 1: An 18-year-old female with a medical history of operated for meningocele and pes cavus was admitted with worsening pain in her right lower extremity. On admission, she was afebrile with normal vital signs there was a chronic ulcerated wound with seropurulent discharge on the right foot. On the laboratory evaluation, there was no leukocytosis, C-reactive protein, and procalcitonin were negative, erythrocyte sedimentation rate was 35 mm/h. Clindamycin 30 mg/kg/d and cefotaxime 200 mg/kg/d intravenously (IV) were administered empirically. The contrast-enhanced magnetic resonance imaging showed cellulitis in soft tissue and osteomyelitis in the bone at the level of the 5th finger metatarsal base and proximal shaft (Fig. 1). Wound debridement was performed by orthopedics. She developed emesis and rash on day 4 and the antibiotic was changed to IV ciprofloxacin (30 mg/kg/d). Intraoperative wound culture grew *A. faecalis* which was sensitive to ampicillin, cefotaxime and gentamicin. Due to clinical improvement, treatment with ciprofloxacin continued and she was discharged after 15 days of IV therapy. The total treatment is planned to be completed in 8 weeks.

Patient 2: A 15-year-old girl presented with a chronic ulcerated wound on her right foot. She had been operated twice for meningocele and had pes planovalgus. She was afebrile and there was a chronic wound without any discharge on her right foot on admission. Laboratory evaluation revealed

negative acute phase reactants and erythrocyte sedimentation rate was 24 mm/h. The empirical treatment was administered as IV cefotaxime and clindamycin. The contrast-enhanced magnetic resonance imaging showed findings suggestive of active osteomyelitis on the right calcaneus (Fig. 1). Orthopedics performed wound debridement and inserted vacuum-assisted closure therapy system. *A. faecalis* growth was detected in the tissue culture which was sensitive to ceftazidime and meropenem but resistant to amikacin. Her treatment was changed to IV ceftazidime (150 mg/kg/d). After vacuum-assisted closure treatment, it was planned to perform tissue repair by plastic surgery and to continue antibiotherapy IV due to the resistance pattern of the microorganism.

Opportunistic infections and antimicrobial resistance associated with *A. faecalis* have been reported but osteomyelitis due to *A. faecalis* was documented in a few patients with diabetic foot ulcers in the literature.⁴ It is usually sensitive to beta-lactam antibiotics and trimethoprim/sulfamethoxazole and resistant to aminoglycosides and tetracyclines.⁵ Most of the previously documented cases have been successfully treated with amoxicillin/clavulanic acid but antibiotic resistance is an emerging problem.

In summary, we present 2 patients with osteomyelitis due to *A. faecalis*, a rare cause of osteomyelitis. In addition to surgery, medical treatment should be arranged based on the antibiotic susceptibility results for successful and appropriate treatment.

Gulhadiye Avcu, MD
Ece Erci, MD
Sema Yildirim Arslan, MD
Asli Arslan, MD
Nimet Melis Bilen, MD

Publikacja nr 5: Facial nerve palsy in the course of herpes zoster infection – challenges in the treatment and prognosis.

CASE REPORT

Facial nerve palsy in the course of herpes zoster infection – challenges in the treatment and prognosis

Maja Pietrzak¹, Maria Śpiewak-Pokorska^{1,2}, Magdalena Pluta^{1,2}, Magdalena Marczyńska^{1,2}

¹Pediatric Infectious Diseases Unit, Regional Hospital of Infectious Diseases in Warsaw, Warsaw, Poland

²Department of Children's Infectious Diseases, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

ABSTRACT

Facial nerve palsy occurs in paediatric population with the incidence of 4.2-15.3/100 000. In most cases etiology remains unknown (Bell's palsy – idiopathic facial nerve palsy). Infectious agents account for around 25% of cases. This paper describes 2 cases of facial nerve palsy due to herpes zoster infection: a 9-year-old girl with vesicular lesions on the right side of the neck and face with concomitant right sided facial nerve palsy, and a 16-year-old boy* with lesions located in the left external auditory meatus who developed Ramsay-Hunt syndrome. The course of the disease and response to treatment in both patients was significantly different.

KEYWORDS:

Ramsay-Hunt syndrome, facial palsy, *Herpes zoster*.

*Both patients and their legal guardians provided oral consent for this publication.

INTRODUCTION

Herpes zoster is a rare and usually mild disease in the paediatric population. Incidence in children < 10 years old is around 0.74 cases/1000 persons per year [1]. Rarely it is complicated by facial nerve paralysis, particularly in the form of Ramsay-Hunt syndrome (RHS). Ramsay-Hunt syndrome is the manifestation of *Herpes zoster* oticus which is defined by the triad of symptoms including ipsilateral ear pain, vesicles in the external auditory canal, and facial nerve palsy [2]. It has a reported incidence of 2.7/100 000 in children and is associated with acute facial nerve paralysis [3]. It is the second most common cause of atraumatic facial palsy. Typically facial palsy appears between the second and fifteenth day after first vesicular lesions, and only in 7.4% of patients nerve VII palsy was the first symptom to be observed [4].

CASE 1

On the 16th of January, 2021, a 15-year-old boy presented to the Emergency Room (ER) of Children's Hospital in Dziekanów Leśny with pain in the left ear and ptosis of the left eyelid. He was diagnosed with facial nerve palsy, but his parents refused diagnostic hospitalisation in the paediatric neurological ward. Upon discharge he was ordered methylprednisolone 0.3 mg/kg body weight (morning dose) + 0,15 mg/kg body weight (afternoon dose), acyclovir 10 mg/kg body weight 5 ×/day for 5 days (*Herpes simplex* virus dosing), artificial tears and physical therapy. In the outpatient setting he was tested for Lyme Disease, which was ruled out (antibodies class M and G negative). On the 20th of January he presented to the ER of the Bogdanowicz Memorial Hospital in Warsaw. He was examined by consulting neurologist who diagnosed him with facial nerve palsy, House-Brackmann grade 4. Head CT (computed tomography) showed no abnormalities. Consulting ENT (ear nose and throat) specialist

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Maja Pietrzak, Pediatric Infectious Diseases Unit, Regional Hospital of Infectious Diseases in Warsaw, Warsaw, Poland, e-mail: maja.pietrzak@gmail.com.

reported no further findings. He was prescribed prednisone 1mg/kg body weight, artificial tears, topical dexamethasone, multivitamin supplements and rehabilitation. On the 26th of January he presented to the ER of the latter hospital because of mixed purulent-hemorrhagic effusion from the left ear. He was consulted by dermatologist and ENT specialist who reported bloody crusts in the left ear lobe and suggested repeating acyclovir therapy due to the suspicion of *Herpes simplex* virus (HSV) or *Varicella-zoster* virus (VZV) aetiology. The patient was diagnosed with Ramsay-Hunt Syndrome. Additionally to the latter treatment he was prescribed oral Acyclovir 8 mg/kg body weight 3x/day for 7 days. On 2nd of February (18th day since the onset of symptoms) due to no improvement in the facial nerve function, he was referred to our Paediatric Department. He had no history of varicella or varicella immunisation, no history of previous hospitalisations or infections in the past few weeks and did not suffer from any chronic conditions. Parents reported allergy to amoxicillin.

On admission he was in good general condition. He had no nausea, vertigo, balance disorders, nor hearing loss. Physical examination revealed acne, follicular keratosis and melanocytic naevus on the left lower limb, in otoscopy left tympanic membrane was reddish and bloody crusts were to be found on the border of ear canal and auricle, behind the right tympanic membrane there was small amount of transparent fluid. In neurological examination, facial nerve palsy grade IV/V House-Brackmann scale was found. In laboratory testing leukocytosis ($24.9 \times 1000/\text{mm}^3$) with majority of neutrophils ($21.92 \times 1000/\text{mm}^3$) was found. Serological testing revealed positive antibodies class G for VZV.

Intravenous acyclovir in the dose of 10 mg/kg body weight 3 x/day for 5 days was administered. Additionally, physical rehabilitation, massages, kinesiotope and biotron lamp irradiation were implemented.

During hospitalisation, transient asymmetry in the vesicular breath sounds was found. Chest X-ray revealed no abnormalities. Small progress in the recovery of facial nerve function was noted, including improvement upon eye closing, House-Brackmann grade III. Repeated complete blood count was in normal range.

After 5 days of hospitalisation he was discharged home to continue treatment with vitamin supplements and rehabilitation scheduled in the outpatient setting.

At 3 month telephone call follow-up patient reported return of full eye closure but minimal movement ability in the area of the mouth and forehead. He remains in rehabilitation in the outpatient setting.

CASE 2

On the 6th of February 2021, a 9-year-old girl presented to the hospital with right-sided facial nerve palsy. On the 31st of January she noticed vesicular rash on

the right side of her face and neck with accompanying ear pain. She also complained of sporadic cough and loss of appetite. On the 3rd of February general practitioner prescribed her amoxicillin due to suspected bacterial infection. Around 24 hours before admission the patient noticed change of taste and numbness of the face followed by palsy. She had a history of varicella at the age of four years. In the early childhood she was being diagnosed for urolithiasis and remained under the supervision of the nephrologist. She had a history of allergy to axetil cefuroxime and recurrent ear infections – with the last episode about one year ago.

On admission she was in good general condition, without nausea and vertigo. Physical examination revealed peripheral facial nerve palsy House-Brackmann grade III/IV and *Herpes zoster* lesions on the right side of the neck and under the right eye.

Laboratory tests results were within normal reference range. Due to the epidemiological situation she was tested for SARS-CoV-2: antigen test result was negative, antibodies class IgG were positive. Serological testing for Lyme Disease was performed and the diagnosis was ruled out.

Treatment with amoxicillin was continued, additionally she was administered acyclovir 500 mg/m² intravenously (*i.v.*) 3 times a day for 7 days, dexamethasone 0,5 mg/kg body weight/day *i.v.*, B1 and B6 vitamin supplements and intravenous fluids.

Due to reported abdominal pain, proton-pump inhibitors (PPIs) were introduced. Physical rehabilitation and phototherapy were started.

During hospitalisation patient experienced one episode of anxiety attack with heart palpitations, accelerated heart rate and elevated blood pressure which resolved without additional medication. Echocardiogram showed no abnormalities. The dose of steroids was gradually tapered down.

Improvement in the motor function of the face was observed – upon discharge facial palsy was assessed as House-Brackmann grade II. After 7 days of hospitalisation she was discharged home with gradual tapering down the steroid dose, vitamin supplements and rehabilitation in outpatient setting.

At 3 month telephone call follow up patient reported full return of facial nerve function. Due to persisting ear pain, she remains under ENT's care.

DISCUSSION

Facial nerve palsy is defined as a rapid loss of movement ability affecting usually one side of the face. It is a relatively rare symptom in children. The vast majority of the cases is of unknown aetiology (idiopathic facial nerve palsy – Bell's palsy). *Herpes simplex* virus is implicated as the most frequent infectious causative agent of this symptom, others are for example Epstein-Barr virus, *Borrelia burgdorferi* and *Varicella-Zoster* virus.[1]

TABLE 1. House Brackmann scale (personal materials)



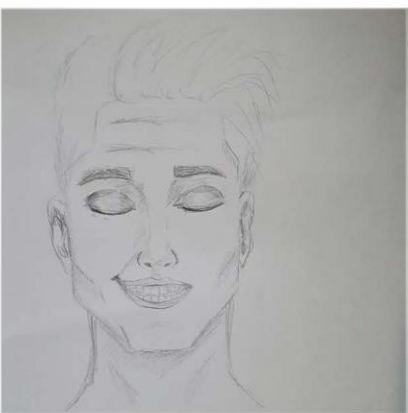

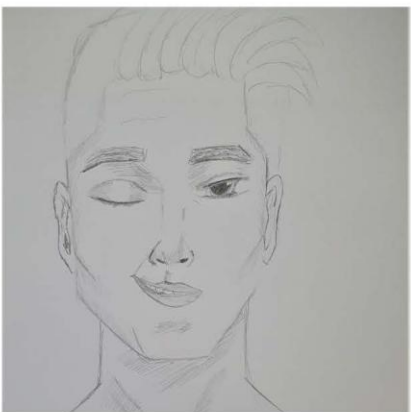
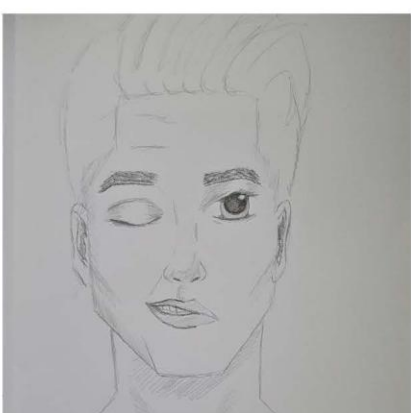
	<p>Grade I Normal function.</p>
	<p>Grade II Forehead: moderate to good function Eye: Complete closure without/with minimal effort Mouth: Slight asymmetry of the mouth</p>
	<p>Grade III Forehead: slight to moderate movement Eye: closure with effort Mouth: obvious weakness</p>

TABLE 1. Cont.

	<p>Grade IV Forehead: no motion Eye: incomplete closure Mouth: asymmetry even with maximal effort</p>
	<p>Grade V Forehead: none Eye: incomplete closure Mouth: slight movement</p>
	<p>Grade VI No movement</p>

In the first reported case, the aetiology of the palsy was not obvious, clinical manifestation of VZV reactivation at first was not prominent, suggested only by ear pain, with no abnormalities in otoscopy. In the second case, vesicular lesions were prominent, restricted to two dermatomes and left no clinical uncertainty.

VZV reactivation in children is not as common as in adults and the symptoms are usually mild. Children who has acquired infection prenatally or in the first 12 months of life are at increased risk of reactivation. Pain or pruritus in the affected dermatome, fever and malaise can appear prior to or simultaneously with appearance of vesicles. New lesions usually stop building up within 3 to 7 days (earlier if antiviral treatment is administered) and are followed by crusting [1]. Skin eruptions are generally unilateral and may be accompanied by regional lymphadenopathy. Vesicles can form also on mucous membranes, so meticulous examination of the eyes and mouth is indicated. Zoster sine herpette is VZV reactivation without skin lesions and has been associated with idiopathic facial palsy [1]. Children rarely experience post-herpetic neuralgia (pain persisting longer than 1 month) [5]. Typically, diagnosis is based on clinical presentation and requires no additional testing. Antibody testing (IgG and IgM) can be used to determine the serological status if patient's history of varicella/varicella immunisation is unknown [1]. Polymerase chain reaction (PCR) of vesicular fluid is useful to distinguish between vaccine and wild-type strains [5].

Most commonly used clinical tool for assessment of the facial nerve function is House Brackmann scale. This grading system can be used irrespectively of the etiology. The visual description of this classification is presented in the Table 1.

In the study of Boemo *et al.*, among adult patients with Ramsay-Hunt syndrome, grade IV + grade V paralysis constituted 77% of all cases. Moreover, at 6-month follow-up examination, all patients with level II-III palsy recovered to level I, whereas only 14% of level V patients recovered to level I [4]. Yeo *et al.* assessed that recovery rates in Bell's palsy were better than in Ramsay-Hunt Syndrome (for grades II or better in House Brackmann scale it was 96.3% to 84.6%). According to this study, in the Ramsay-Hunt syndrome, young age and lower initial level of palsy were good prognostic factors [6]. Presumably House-Brackmann scale is not only a descriptive tool, but one of a prognostic value.

Observed tendencies correlate with our series of cases. Our second case, who initially had lower level of facial palsy, has recovered more quickly.

Basic treatment consists of acyclovir and glucocorticosteroids. In the case of neurological symptoms in the course of herpes zoster, acyclovir should be administered intravenously in the dose of 10 mg/kg body weight 3 \times /day for 7-10 days [7, 8].

Anti-inflammatory properties of steroids are well known and used in day-to-day medical practice. As inflammation and oedema of the nerve are the most probable cause of facial palsy, corticosteroids seem to be the drugs of choice in order to prevent irreversible nerve damage. Madhok *et al.* evaluated 7 studies (895 participants) that brought evidence of moderate to high quality in favour of treating facial palsy with corticosteroids [9].

According to De Rue and van Benthem, combination of antiviral drugs and corticosteroids improves the results of treatment [10]. In the study of da Costa Monsanto, 51.4% of patients graded initially as House Brackmann V to VI who received combined therapy (antivirals and steroids) has improved to grade I or II [11].

Various methods are applied additionally to the standard therapy in order to stimulate the recovery of the nerve and improvement of its function. Most popular are physical therapy, laser therapy, phototherapy, massages, thermotherapy, acupuncture and electrotherapy. According to the review of 12 studies, there is only low quality evidence that facial exercises can be of benefit and no evidence behind other types of therapy exists [12].

Ramsay-Hunt syndrome is a rare disease in children and the number of studies assessing progression of the disease, treatment and prognosis is limited. Results of the studies about treatment of RHS are ambiguous, but taking into consideration the risk of lifelong facial paralysis and hearing loss as an alternative, combination of antiviral and corticosteroid therapy should be recommended. No universal paediatric guidelines and regimens are available at the time of writing this article. Further research is warranted in order to standardise the treatment.

DISCLOSURE

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Arvin AM. Varicella Zoster Virus. Facial Nerve Palsy. In: Long Sarah S. Principles and practice of pediatric infectious diseases. Elsevier Saunders-Philadelphia 2012; 1035-1041.
2. Bienkowski C, Kowalczyk M, Talarek E, et al. Meningitis and Ramsay-Hunt syndrome in a 17-year old girl. *Neuroendocrinol Lett* 2019; 40: 149-151.
3. Serhan D, Hatice D, Murat S, et al. A Pediatric Case of Ramsay Hunt Syndrome. *Case Rep Otolaryngol* 2014; 469565.
4. Boemo RL, Navarrete ML, Garcia-Arumi AM, et al. Ramsay Hunt syndrome: our experience. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2010; 61: 418-421.
5. Kronman MP. Infectious diseases – Varicella Zoster Virus Infection. In: Marcante KJ, Kliegman RM Nelson Essentials of Pediatrics. Elsevier-Philadelphia 2019; 378-379.
6. Yeo SW, Lee DH, Jun BC, et al. Analysis of prognostic factors in Bell's palsy and Ramsay Hunt Syndrome. *Auris Nasus Larynx* 2007; 34: 159-164.
7. Talarek E, Marczyńska M, Lipińska M. Pólpasiec u dzieci. Od objawów do leczenia. *Forum Pediatrii Praktycznej* 2018; 20: 26-29.

8. Szenborn I, Kraszewska-Głomba B, Jackowska T, et al. Polish consensus guidelines on the use of acyclovir in the treatment and prevention of VZV and HSV infections. *J Infect Chemother* 2016; 22: 65-71.
9. Madhok VB, Gagyor I, Daly E, et al. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 7: CD001942.
10. de Ru JA, van Benthem PP. Combination therapy is preferable for patients with Ramsay Hunt syndrome. *Otol Neurotol* 2011; 32: 852-855.
11. Monsanto R, Bittencourt AG, Neto NJ, et al. Treatment and prognosis of facial palsy on Ramsay Hunt syndrome: results based on a review of the literature. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2016; 20: 394-400.
12. Teixeira LJ, Valbuza JS, Prado GF. Physical therapy for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 12: CD006283.

Podsumowanie łączące wyniki zawarte w cyklu publikacji

W **Publikacji nr 1** na grupie 221 dzieci wykazano antycypowany znaczący wzrost liczby hospitalizowanych dzieci (59 dzieci w 2019 vs. 162 dzieci w 2022) wraz ze wzrostem mediany wieku (3 lata vs. 4 lata, $p = 0,02$). Tendencja ta była najprawdopodobniej wynikiem stosowania środków zapobiegania rozprzestrzenianiu się SARS-CoV-2, które to środki utrudniały również szerzenie się innych chorób zakaźnych jak np. ospa wietrzna czy RSV (21). Jednakże, według raportów Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH – Państwowego Instytutu Badawczego (NIZP PZH – PIB) w skali kraju nie obserwowano ani wzrostu liczby zachorowań, ani liczby hospitalizacji z powodu ospy wietrznej w 2022 w stosunku do 2019 roku (3)(2). W Publikacji nr 1 nie zaobserwowano wzrostu liczby zachorowań i hospitalizacji w okresie fali imigracyjnej z Ukrainy związanej z inwazją Rosji na Ukrainę (marzec-kwiecień), a imigranci nie stanowili znaczącej liczby pacjentów hospitalizowanych w naszym ośrodku (22). Napływ ludności mógł wiązać się jednak z przepełnieniem oddziałów pediatrycznych i częstszym przekierowywaniem pacjentów z ospą wietrzną do naszego referencyjnego oddziału z uwagi na brak możliwości izolacji w szpitalach ogólnopediatrycznych. Imigracja z terenów Ukrainy mogła mieć wpływ na stwierdzony nietypowy rozkład zachorowań w ciągu roku ze wzrostem zapadalności w lecie i jesieni (13 pacjentów w 2019 vs 75 pacjentów w 2022, $p=0,0011$), podczas gdy klasycznie okresem najwyższej zapadalności na ospę wietrzną są miesiące zimowo-wiosenne (11).

Wśród pacjentów analizowanych w Publikacji nr 1, 98-99% nie otrzymało ani jednej dawki szczepionki przeciwko ospie wietrznej. Kontakty domowe oraz związane z uczęszczaniem do placówek opiekuńczych i szkolnych odpowiadały za 68-71% źródeł choroby. W 2022 roku zaobserwowano cięższy przebieg kliniczny ospy wietrznej z gorszym stanem ogólnym przy przyjęciu, dłuższym czasem trwania gorączki (4 dni vs. 2 dni, $p < 0,0001$) i dłuższą hospitalizacją (5 vs. 4 dni, $p=0,01$). Najczęściej obserwowanym powikłaniem i powodem przyjęcia było nadkażenie bakteryjne wykwitów skórnych, które nie tylko występowało częściej w 2022 roku (50,8% vs. 77,8%, $p = 0,0001$), ale miało też cięższy przebieg pod postacią zapaleń tkanki podskórnej (w 2019 występowało ono u 3,4% pacjentów, a w 2022 u 13,6%, $p = 0,03$). Głównymi patogenami odpowiedzialnymi za te powikłania były *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) i *Streptococcus pyogenes* (*S.pyogenes*) – stwierdzono trzykrotny wzrost

częstości powikłań wywoływanych przez *S.pyogenes* i dziewięciokrotny przez *S.aureus*. W okresie badania, w 2022 r. w całej Europie stwierdzono wzrost częstości infekcji powodowanych przez *S.pyogenes*, co znalazło odzwierciedlenie w Publikacji nr 1. W 2022 r. stwierdzono również pięciokrotnie częściej przebieg septyczny zakażenia ($p = 0,009$), a co za tym idzie wzrost w częstości stosowania antybiotyków (z 71,2% na 85,2% hospitalizowanych). Pacjenci częściej wymagali też terapii skojarzonej dwoma antybiotykami (wzrost z 3,4% do 15,4%, $p=0,01$).

Z uwagi na znikomą liczbę publikacji na temat hepatotropizmu w przebiegu pierwotnego zakażenia VZV u immunokompetentnych dzieci, w **Publikacji nr 2**, aby dopełnić analizy przebiegu klinicznego ospy wietrznej, przebadano 216 dzieci, wśród których u 24 stwierdzono podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT). U większości z nich (79%) poziom ALT nie przekraczał dwukrotności normy, u 16,7% poziom był podwyższony nie więcej niż trzykrotnie i tylko u jednego niemowlęcia stwierdzono ponad 9-krotny wzrost ALT. Wg Gershon podwyższone stężenie aminotransferaz jest stwierdzane często w przebiegu ospy wietrznej, chociaż w naszym badaniu stwierdzano je jedynie u 1 na 10 dzieci (23). Należy jednak podkreślić, że badana przez nas grupa obejmowała populację dzieci hospitalizowanych. Wg Feldmana i wsp. nie ma zależności pomiędzy ciężkością choroby a zajęciem wątroby i również w Publikacji nr 2 nie stwierdzono wpływu ciężkości stanu klinicznego pacjenta przy przyjęciu na poziom aminotransferaz (24). Jest zatem możliwe, że częstość zajęcia wątroby jest podobna w populacji ogólnej dzieci chorujących na ospę wietrzną. U 25% dzieci z podwyższonym poziomem ALT stwierdzono współwystępowanie nieżyty żołądkowo-jelitowego, co było statystycznie częstsze w porównaniu z grupą z prawidłowym stężeniem ALT ($p = 0,006$) i mogło mieć wpływ na poziom tej aminotransferazy niezależnie od infekcji VZV. Z uwagi na pewnego stopnia hepatotropizm wirusów powodujących nieżyty żołądkowo-jelitowe, takich jak np. rotawirusy, w tej grupie pacjentów wzrostu enzymów wątrobowych nie można jednoznacznie przypisać VZV (25). W badaniu zaobserwowano, podobnie jak u Feldman i wsp., że stężenie AST powyżej 100 U/l jest rzadkie u wyjściowo zdrowych dzieci (24), natomiast czynnikiem ryzyka zapalenia wątroby w przebiegu ospy wietrznej był wiek dziecka (5,5 lat vs 3 lata w grupie z prawidłowym stężeniem ALT, $p = 0,02$). Średni czas trwania gorączki i hospitalizacji był o 1 dzień dłuższy w grupie dzieci z podwyższonym ALT. Podobnie czas do przyschnięcia wykwitów był o 1,5 dnia dłuższy w tej grupie ($p = 0,01$). Stężenie wykładników zapalnych nie różniło się istotnie pomiędzy grupami, ale średnie stężenie

leukocytów było niższe u dzieci z podwyższonym stężeniem aminotransferaz ($7,3$ vs. $8,8 \times 10^3/\text{mm}^3$, $p= 0,01$). Liczba badań omawiających podłoże immunologiczne infekcji powodowanych przez VZV jest ograniczona z uwagi na występowanie tego patogenu wyłącznie u ludzi. Poza ilością ekspozycji na cząsteczki wirusa, niejasne są inne mechanizmy decydujące o liczbie wykwitów skórnych czy zajęciu narządów (26). Niejasne pozostaje również, czy wzrost stężenia enzymów wątrobowych jest zależny od namnażania się wirusa w wątrobie czy reakcji zapalnej organizmu (27). Pomimo cech zapalenia wątroby nie obserwowano wpływu na wydolność wątroby ocenianą za pomocą markerów krzepnięcia. U żadnego pacjenta nie stwierdzono też niewydolności wątroby. Zarówno Feldman, jak i Gershon podkreślili, że zajęcie wątroby jest samoograniczające się i nie niesie ze sobą ryzyka powikłań odległych, co jest zgodne z naszymi obserwacjami (23) (24).

Kontynuując charakterystykę zakażeń VZV u dzieci, w **Publikacji nr 3** przeanalizowano postać wtórną zakażenia VZV. Półpasiec występuje u dzieci około 4-7 razy rzadziej niż u dorosłych, częściej w grupie pacjentów powyżej 10 roku życia. W badaniach amerykańskich częstotliwość półpaśca u dzieci określono na 0,74/1000 osobolat. Uwzględniając fakt znacznego wyszczepienia przeciwko ospie wietrznej populacji amerykańskiej, wśród dzieci nieszczepionych wskaźnik ten wynosił 1,7/1000 osobolat (20). Podobne wskaźniki wykazano w badaniach islandzkich (1,6/1000 osobolat) i francuskich (2,2/1000 osobolat) (19)(18). Powyższe dane wskazują, że w krajach, w których wprowadzono powszechne szczepienia przeciwko ospie wietrznej obserwuje się spadek zachorowań na półpaśca u dzieci, co mogłoby stanowić kolejny argument za wprowadzeniem powszechnych szczepień przeciwko ospie wietrznej. Co istotne, półpasiec może wystąpić również u zdrowych dzieci szczepionych przeciwko ospie wietrznej i szacuje się, że wówczas w połowie przypadków odpowiada za niego wirus szczepionkowy. Warto jednak podkreślić, że wirus szczepionkowy jest mniej neurotropowy i rzadziej powoduje powikłania neurologiczne (28). Do czynników ryzyka rozwoju półpaśca w wieku dziecięcym, poza chorobami przebiegającymi z immunosupresją, należą: brak szczepienia przeciwko ospie wietrznej, przechorowanie pierwotnej infekcji VZV w wieku poniżej roku, rasa kaukaska i azjatycka, okres nastoletni, niektóre przewlekłe choroby takie jak astma, a także najprawdopodobniej ostre infekcje przebiegające z limfopenią. Najczęstszą lokalizacją półpaśca u dzieci są dermatomy odcinka piersiowego, a ból towarzyszy wykwitom skórny rzadziej niż u dorosłych tj. u ok. 28% dzieci do 5 r.ż i ok. 60% nastolatków, a sporadycznie u dzieci szczepionych przeciwko ospie wietrznej

(29). U dzieci z półpaścem wywołanym przez wirus szczepionkowy najczęściej zajęte są dermatomy odcinka szyjnego i lędźwiowego kręgosłupa (30).

Wydaje się, że komplikacje w przebiegu półpaśca występują częściej u dzieci immunokompetentnych (31)(32)(33). Natomiast, zarówno u dzieci immunokompetentnych, jak i z niedoborem odporności, najczęstszym powikłaniem jest nadkażenie bakteryjne wykwitów skórnych (31)(32). W publikacji wskazano również, że dokładny wywiad i badanie przedmiotowe wystarczają by wyłonić pacjentów, którzy wymagają szerszej diagnostyki w kierunku niedoborów odporności i nowotworów (19). W krajach o wysokiej zapadalności na AIDS warto rozważyć przesiewowe badanie w kierunku HIV u każdego dziecka prezentującego półpasiec (34).

W leczeniu półpaśca u dzieci zastosowanie znajduje acyklowir, famcyklowir, walacyklowir oraz brywudyna, które ograniczają pojawianie się nowych pęcherzyków i przyspieszają gojenie się wykwitów. W przypadku acyklowiru i walacyklowiru czas do przyschnięcia połowy wykwitów skraca się o około 2,5 dnia, a okres pojawiania się nowych zmian skraca się o ok. 1,5 dnia (35).

Analizę aktualnych informacji na temat półpaśca u dzieci uzupełniono opisami przypadków przedstawionymi w publikacjach nr 4 i nr 5.

W **Publikacji nr 4** zwrócono uwagę na możliwość pojawienia się objawów ogólnych przed ukazaniem się wysypki półpaścowej. Podkreślono możliwość rozwinięcia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u immunokompetentnego dziecka z półpaścem ocznym i fakt, że postawienie diagnozy sprawiło trudność specjalistom pracującym z dziećmi w ośrodkach 3 stopnia referencyjności.

W **Publikacji nr 5** przedstawiono kolejny przykład trudności diagnostyczno-terapeutycznych, jakie może powodować półpasiec u dzieci i powikłań związanych z opóźnionym wprowadzeniem właściwego leczenia. Poza opisem dwóch przypadków, zwrócono uwagę na rokowanie w zespole Ramseya-Hunta (RHS), które różni się w zależności od stopnia porażenia nerwu twarzowego oraz na rolę skali House'a-Brackmanna nie tylko jako narzędzia opisowego, ale również prognostycznego. Wskazano, że w RHS udowodnione działanie terapeutyczne ma leczenie przeciwwirusowe oraz sterydoterapia, podczas gdy dla innych interwencji takich jak fizjoterapia, laseroterapia, masaże etc. brakuje silnych dowodów na ich skuteczność kliniczną.

Wnioski

1. W okresie po pandemii COVID-19 i związanych z nią obostrzeniach obserwowano wzrost częstości zachorowań na ospę wietrzną u starszych dzieci. Jest możliwe, że wspomniane obostrzenia oraz imigracja ludności w związku z agresją Rosji na Ukrainę wpłynęły na niestandardowy dla ospy wietrznej rozkład zachorowań ze wzrostem zapadalności w miesiącach letnich i jesiennych. Badanie potwierdziło praktycznie zerową wyszczepialność przeciwko ospie wietrznej wśród hospitalizowanych dzieci, a za większość zachorowań (ok. 70%) odpowiadały kontakty domowe oraz związane z uczęszczaniem placówkami opiekuńczo-wychowawczymi i szkolnymi.
2. W okresie po zniesieniu obostrzeń związanych z COVID-19 obserwowano cięższy przebieg kliniczny ospy wietrznej: gorszy stan ogólny, dłuższy czas trwania gorączki i hospitalizacji, częstszy przebieg septyczny, częstszą konieczność stosowania terapii skojarzonej kilkoma antybiotykami. Nadkażenia bakteryjne skóry pozostają najczęstszym rodzajem powikłań ospy wietrznej, choć w 2022 roku obserwowano wzrost częstości ich występowania. U części immunokompetentnych dzieci obserwuje się wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej, ale nie stwierdzano upośledzenia wydolności wątroby u tych pacjentów.
3. Półpasiec u dzieci występuje z częstością 1,6-2,2 na 1000 osobolat. Czynnikiem ryzyka są brak szczepienia przeciwko ospie wietrznej, przechorowanie pierwotnej infekcji VZV w wieku poniżej roku, rasa kaukaska i azjatycka, okres nastoletni, niektóre przewlekłe choroby takie jak astma, a także najprawdopodobniej ostre infekcje przebiegające z limfopenią. Najczęstszą lokalizacją półpaśca u dzieci jest odcinek piersiowy, a ból towarzyszy wykwitom skórny rzadziej niż u dorosłych. Najczęstszym powikłaniem jest nadkażenie bakteryjne wykwitów.
4. W związku ze stosunkowo rzadkim występowaniem półpaśca u dzieci, rozpoznanie postaci powikłanych stwarza trudności diagnostyczne, co wiąże się z opóźnieniem rozpoznania i co za tym idzie opóźnionym włączeniem adekwatnego leczenia

przyczynowego. Z drugiej strony, rozpoznanie to często budzi niepokój prowadząc często do nadmiarowych, niepotrzebnych badań diagnostycznych.

5. Wniosek ogólny podsumowujący cykl badań:

W Polsce, w związku z brakiem obowiązkowych szczepień przeciwko ospie wietrznej, choroby wywoływane przez VZV wciąż stanowią istotny problem kliniczny. Na obraz ospy wietrznej istotnie wpłynęła pandemia COVID-19, prowadząc do cięższego przebiegu klinicznego choroby oraz zwiększenia częstości i ciężkości powikłań, możliwych także w przypadku reaktywacji zakażenia. Należy tym samym wspierać działania mające na celu wprowadzenie rutynowych szczepień przeciwko zakażeniom VZV dla wszystkich dzieci.

Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji określające indywidualny wkład (udział merytoryczny i procentowy) każdego z nich w ich powstanie.

Walsów, 07.04.2017
.....
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Maria Pokorska-Śpiewak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Impact of COVID-19 Pandemic on the Clinical Course and Complications of Varicella – A Retrospective Cohort Study” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- koncepcja pracy
- analiza statystyczna
- recenzja
- nadzór merytoryczny
- wniesienie poprawek
- akceptacja ostatecznej wersji artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 20%.

Wkład Mai Pietrzak w powstawanie publikacji określam jako 80%, obejmował on: zbieranie, wstępną analizę i interpretację danych oraz napisanie manuskryptu, wniesienie poprawek i akceptację ostatecznej wersji pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Mai Pietrzak.

.....
Maria Pokorska-Śpiewak
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 07.04.2015
.....
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Maria Pokorska-Śpiewak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE


Jako współautor pracy pt. „Varicella-zoster virus hepatitis – a rare complication of primary infection in immunocompetent children?” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- analiza statystyczna
- recenzja
- nadzór merytoryczny
- wniesienie poprawek
- akceptacja ostatecznej wersji pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15%.

Wkład Mai Pietrzak w powstawanie publikacji określam jako 85%, obejmował on: koncepcja pracy, zbieranie, wstępną analizę i interpretację danych oraz napisanie manuskryptu, wniesienie poprawek i akceptację ostatecznej wersji pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Mai Pietrzak.


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Wieluń, 07.04.2015
.....
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Maria Pokorska-Śpiewak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Shingles in Children” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowiły:

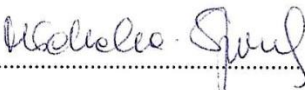
- recenzja
- nadzór merytoryczny
- wniesienie poprawek
- akceptacja ostatecznej wersji pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Mai Pietrzak w powstawanie publikacji określam jako 90%,

obejmował on: konceptualizację tematu, zbieranie, analizę i interpretację danych oraz napisanie manuskryptu i wniesienie poprawek.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Mai Pietrzak.


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 07.04.2015
.....
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Maria Pokorska-Śpiewak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE


Jako współautor pracy pt. „Meningitis in the Course of Herpes Zoster Ophthalmicus in an Immunocompetent Boy” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- recenzja
- nadzór merytoryczny
- wniesienie poprawek
- akceptacja ostatecznej wersji artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Mai Pietrzak w powstawanie publikacji określam jako 80%,

obejmował on: koncepcje pracy, zbieranie, analizę i interpretację danych oraz napisanie manuskryptu, wniesienie poprawek i akceptację ostatecznej wersji pracy. Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Mai Pietrzak.


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Wwe, 07.04.2025
.....
(miejsowość, data)

prof. dr hab. n. med. Magdalena Marczyńska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Meningitis in the Course of Herpes Zoster Ophthalmicus in an Immunocompetent Boy” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

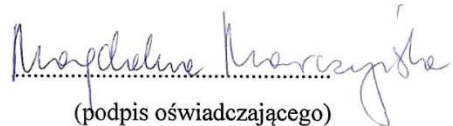
- nadzór merytoryczny
- wniesienie poprawek
- akceptacja ostatecznej wersji pracy

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Mai Pietrzak w powstawanie publikacji określam jako 80%,

obejmował on: koncepcje pracy, zbieranie, analizę i interpretację danych oraz napisanie manuskryptu, wniesienie poprawek i akceptację ostatecznej wersji pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Mai Pietrzak.


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 08.04.2025
(miejsowość, data)

Dr n.med. i n. o zdr. Magdalena Pluta
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Meningitis in the Course of Herpes Zoster Ophthalmicus in an Immunocompetent Boy” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- nadzór merytoryczny
- wniesienie poprawek
- akceptacja ostatecznej wersji pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Mai Pietrzak w powstawanie publikacji określam jako 80%, obejmował on: koncepcje pracy, zbieranie, analizę i interpretację danych oraz napisanie manuskryptu, wniesienie poprawek i akceptację ostatecznej wersji pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Mai Pietrzak.

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Wawracie, 07.04.2017
.....
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Maria Pokorska-Śpiewak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Facial nerve palsy in the course of herpes zoster infection – challenges in the treatment and prognosis” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- recenzja
- nadzór merytoryczny
- wniesienie poprawek
- akceptacja ostatecznej wersji artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Mai Pietrzak w powstawanie publikacji określam jako 80%,

obejmował on: koncepcje pracy, zbieranie, analizę i interpretację danych oraz napisanie manuskryptu, wniesienie poprawek i akceptację ostatecznej wersji pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Mai Pietrzak.

.....
.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Łowicz, 07.04.2021
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Magdalena Marczyńska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Facial nerve palsy in the course of herpes zoster infection – challenges in the treatment and prognosis” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

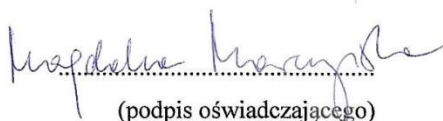
- nadzór merytoryczny
- wniesienie poprawek
- akceptacja ostatecznej wersji pracy

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Mai Pietrzak w powstawanie publikacji określam jako 80%,

obejmował on: koncepcje pracy, zbieranie, analizę i interpretację danych oraz napisanie manuskryptu, wniesienie poprawek i akceptację ostatecznej wersji pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Mai Pietrzak.


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 08.04.2025
(miejsowość, data)

Dr n.med. i n. o zdr. Magdalena Pluta
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Facial nerve palsy in the course of herpes zoster infection – challenges in the treatment and prognosis” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- nadzór merytoryczny
- wniesienie poprawek
- akceptacja ostatecznej wersji pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Mai Pietrzak w powstawanie publikacji określam jako 80%,
obejmował on: koncepcje pracy, zbieranie, analizę i interpretację danych oraz napisanie manuskryptu, wniesienie poprawek i akceptację ostatecznej wersji pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Mai Pietrzak.

MP Pluta

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Bibliografia

1. Główny Inspektor Sanitarny. Program Szczepień Ochronnych na rok 2025. <https://www.gov.pl/web/psse-rzeszow/program-szczepien-ochronnych-na-rok-2025>. Dostęp: 03.04.25
2. NIZP-PZH. Choroby Zakaźne i Zatrucia w Polsce w 2022 roku. http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/Ch_2022.pdf . Dostęp: 20.07.23
3. NIZP-PZH. Choroby Zakaźne i Zatrucia w Polsce w 2019 roku. http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf. Dostęp: 20.07.23
4. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet*. 2006;368(9544):1365-1376. doi:10.1016/S0140-6736(06)69561-5
5. Marin M, Lopez AS, Melgar M, et al. Decline in Severe Varicella Disease During the United States Varicella Vaccination Program: Hospitalizations and Deaths, 1990-2019. *J Infect Dis*. 2022;226(Suppl 4):S407-S415. doi:10.1093/infdis/jiac242
6. Shapiro ED, Vazquez M, Esposito D, et al. Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children. *J Infect Dis*. 2011;203(3):312-315. doi:10.1093/infdis/jiq052
7. Zhou F, Leung J, Marin M, et al. Health and Economic Impact of the United States Varicella Vaccination Program, 1996-2020. *J Infect Dis*. 2022;226(Suppl 4):S463-S469. doi:10.1093/infdis/jiac271
8. Coudeville L, Brunot A, Giaquinto C, et al. Varicella vaccination in Italy : an economic evaluation of different scenarios. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(13):839-855. doi:10.2165/00019053-200422130-00003
9. Bechini A, Boccalini S, Baldo V, et al. Impact of universal vaccination against varicella in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):63-71. doi:10.4161/hv.34311
10. Pawaskar M, Méroc E, Samant S, et al. Economic burden of varicella in Europe in the absence of universal varicella vaccination. *BMC Public Health*. 2021;21(1):2312. doi:10.1186/s12889-021-12343-x
11. WHO. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-8925-265-288>. Dostęp: 03.04.25

12. Najwyższa Izba Kontroli. Wykonywanie Obowiązkowych Szczepień Ochronnych Dzieci i Młodzieży. <https://www.nik.gov.pl/plik/id,30091,vp,33148.pdf>. Dostęp: 03.04.25
13. Spoulou V, Alain S, Gabutti G, et al. Implementing Universal Varicella Vaccination in Europe: The Path Forward. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(2):181-188. doi:10.1097/INF.0000000000002233
14. NIZP-PZH. Choroby Zakaźne i Zatrucia w Polsce w 2020 roku. https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2020/Ch_2020.pdf. Dostęp: 03.04.25
15. NIZP-PZH. Choroby Zakaźne i Zatrucia w Polsce w 2021 roku. https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2020/Ch_2021.pdf. Dostęp: 03.04.25
16. Neyro SE, Ferolla FM, Molise C, et al. Clinical and epidemiological impact of varicella infection in children prior to the introduction of the varicella vaccine in the national immunization schedule of Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(1):12-18. doi:10.5546/aap.2019.eng.12.
17. Akgün Doğan Ö, Topçu S, Tanır NG. Varicella-Related Hospitalizations Among Immunocompetent and Immunocompromised Children in Pre-Vaccine Era: A Tertiary Care Center Experience in Turkey. *The Journal of Pediatric Research.* Published online March 30, 2018:11-16. doi:10.4274/jpr.03274
18. Chidiac C, Bruxelle J, Daures J, et al. Characteristics of Patients with Herpes Zoster on Presentation to Practitioners in France. *Clinical Infectious Diseases.* 2001;33(1):62-69. doi:10.1086/320884
19. Petursson G, Helgason S, Gudmundsson S, et al. Herpes zoster in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 Oct;17(10):905-8. doi: 10.1097/00006454-199810000-00011
20. Weinmann S, Naleway AL, Koppolu P, et al. Incidence of Herpes Zoster Among Children: 2003–2014. *Pediatrics.* 2019;144(1). doi:10.1542/peds.2018-2917
21. European Centre for Disease Prevention and Control. Intensified Circulation of Respiratory Syncytial Virus (RSV) and Associated Hospital Burden in the EU/EEA.; 2022.

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-20221128-473.pdf>. Dostęp: 03.04.25

22. UNICEF. Two million refugee children flee war in Ukraine in search of safety across borders. <https://www.unicef.org/press-releases/two-million-refugee-children-flee-war-ukraine-search-safety-across-borders>. Dostęp: 03.04.25
23. Gershon A. Varicella Zoster Virus. In: Cherry J, Harrison G, Kaplan S, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed.; 2014:2021-2032.
24. Feldman S, Crout JD, Andrew ME. Incidence and Natural History of Chemically Defined Varicella-zoster Virus Hepatitis in Children and Adolescents. *Scand J Infect Dis*. 1997;29(1):33-36. doi:10.3109/00365549709008661
25. Akelma AZ, Kütükoğlu I, Köksal T, et al. Serum transaminase elevation in children with rotavirus gastroenteritis: Seven years' experience. *Scand J Infect Dis*. 2013;45(5):362-367. doi:10.3109/00365548.2012.740573
26. Zerboni L, Sen N, Oliver SL, et al. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(3):197-210. doi:10.1038/nrmicro3215
27. Moffat J, Ku CC, Zerboni L, et al. VZV: pathogenesis and the disease consequences of primary infection. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., eds. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge University Press; 2007:675-688.
28. Rand K, He K, Dien Bard J, et al. The Brief Case: Vaccine strain herpes zoster ophthalmicus and meningoencephalitis in an immunocompetent child. *J Clin Microbiol*. 2023;61(8):e0071422. doi:10.1128/jcm.00714-22
29. Guess H, Broughton D, Melton LI, et al. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics*. 1985;76:512-517.
30. Weinmann S, Chun C, Schmid D, et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005-2009. *J Infect Dis*. 2013;208(11):1859-1868.

31. Bieńkowski C, Talarek E, Pokorska-Śpiewak M. The clinical course of herpes zoster is similar in immunocompetent and immunocompromised paediatric patients. *J Paediatr Child Health*. 2023;59(10):1112-1114. doi:10.1111/jpc.16461
32. Kanamori K, Shoji K, Kinoshita N, et al. Complications of herpes zoster in children. *Pediatr Int*. 2019;61(12):1216-1220.
33. Grote V, von Kries R, Rosenfeld E, et al. Immunocompetent Children Account for the Majority of Complications in Childhood Herpes Zoster. *J Infect Dis*. 2007;196(10):1455-1458. doi:10.1086/522631
34. Katakam B, Kiran G, Kumar U. A prospective study of herpes zoster in children. *Indian J Dermatol*. 2016;61(5):534. doi:10.4103/0019-5154.190121
35. Gnann JW. Antiviral therapy of varicella-zoster virus infections. In: *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., eds. Cambridge University Press; 2007:1175-1191. doi:10.1017/CBO9780511545313.066