
Herpes Ensefalitinin Erken Tanısında Moleküler ve Görüntüleme Yöntemlerinin Önemi: Bir Olgu Sunumu

Emine ALP*, Orhan YILDIZ*, Selma GÖKAHMETOĞLU**, Ramazan COŞKUN***, Aşlı KÖŞKÜ*, Bilgehan AYGEN*

- * Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, KAYSERİ

ÖZET

Kırküç yaşında erkek hasta sol kolda uyuşma, konuşma bozukluğu ve ateş yakınmaları ile kliniğimize yatırıldı. Manyetik rezonans incelemesinde temporal lob tabanında serebral sulkuslarda leptomeningeal kontrast tutulumu saptandı. Ön tanıda herpes ensefaliti düşünülen hastaya intravenöz asiklovir 3 x 10 mg/kg/gün başlandı. Beyin omurilik sıvısında polimeraz zincir reaksiyonu ile HSV-DNA 2.180.000 kopya/mL bulundu. Hasta tedavinin 20. gününde kaybedildi.

Anahtar Kelimeler: Herpes ensefaliti, Moleküler yöntemler, Manyetik rezonans görüntüleme

SUMMARY

The Value of Molecular and Imaging Methods for Early Diagnosis of Herpes Encephalitis: A Case Report

A 43 years old man admitted to our clinic with the complaints of paresthesia on his left arm, speech disability and fever. Magnetic resonance imaging showed leptomeningeal contrast involvement in cerebral ulcus on his temporal lobe base. Herpetic encephalitis was considered for the initial diagnosis and intravenous acyclovir 3 x 10 mg/kg/day was started. The HSV-DNA with polymerase chain reaction was 2.180.000 copy/mL in cerebrospinal fluid. He died at the 20th day of the therapy.

Key Words: Herpes encephalitis, Molecular diagnostic techniques, Magnetic resonance imaging

Herpes simpleks virüsü (HSV) akut, sporadik viral ensefalitlerde en sık izole edilen etkindir ve yetişkinlerdeki fatal sporadik ensefalitlerin %95'ini oluşturur. Ensefalit tablosu genellikle latent virüsün reaktivasyonuna bağlıdır. HSV ensefalitinde erken tanı son derece önemlidir ve tedaviye erken başlanması ile hastaların %40'ı önemli nörolojik defisit kalmadan iyileşmektedir. HSV ensefalitinin erken tanısı için en duyarlı noninvaziv yöntem, beyin

omurilik sıvısı (BOS)'nda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HSV-DNA'sının gösterilmesidir. Ayrıca, beyinde HSV ensefalitine bağlı değişikliklerin gösterilmesi için seçilecek görüntüleme yöntemi manyetik rezonans (MR) incelemesidir^[1].

Bu yazıda klinik, BOS ve MR bulguları ile HSV ensefaliti düşünülen ve tanının moleküler yöntemlerle doğrulandığı bir olgu sunulmuştur.

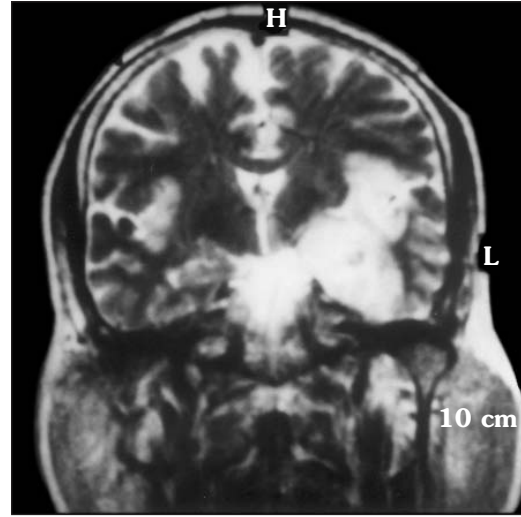
OLGU SUNUMU

İki yıldır hipertansiyonu olan ve antihipertansif ilaç kullanan 43 yaşındaki erkek hastanın, bir hafta önce sol kolunda uyuşma ve ateş yakınmaları başlamış. Altta yatan başka hastalığı olmayan hasta, yakınmalarının hipertansiyona bağlı olduğunu düşünerek doktora başvurmamış. Hastada konuşma bozukluğunun gelişmesi üzerine hastanemiz acil servisine getirildi. Fizik muayenesinde; ateş: 38°C, nabız: 120/dakika, TA: 140/90 mmHg, solunum sayısı: 20/dakika idi. Genel durumu orta, şuuru açık, ancak kooperasyon net kurulamıyordu. Orofarenks ve tonsiller hiperemik ve hipertrofik olup, diğer sistem muayeneleri normaldi. Hastada meningeal irritasyon bulguları yoktu, derin tendon refleksleri, motor ve duyu muayenesi normaldi. Laboratuvar testlerinde kan beyaz küre sayısı: 14.600/mm³ (%70 polimorfonükleer lökosit, %25 mononükleer lökosit, %5 çomak), hemoglobin: 16 mg/dL, trombosit: 218.000/mm³, açlık kan şekeri: 119 mg/dL, BUN: 21 mg/dL, kreatinin: 1.1 mg/dL, Na: 129 U/L, K: 3.9 U/L, AST: 35 U/L, ALT: 51 U/L, total bilirubin/direkt bilirubin: 1.7/0.6 mg/dL bulundu. BOS incelemesinde; 170 beyaz küre/mm³, glikoz: 69 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri 125 mg/dL), protein: 56 mg/dL saptandı. BOS Gram ve Ziehl-Neelsen boyamalarında mikroorganizma görülmedi ve Giemsa boyamasında %36 lenfosit, %64 polimorfonükleer lökosit vardı.

Hasta ensefalit ön tanısı ile servimize yatırıldı. Beyin bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi normal olarak değerlendirilen hastanın aynı gün yapılan MR incelemesinde temporal lob tabanında serebral sulkuslarda leptomeningeal kontrast tutulumu saptandı. Serebral hemisferlerin diğer kesimleri, beyin sapı ve serebellar hemisferler normaldi (Resim 1). Hastanın elektroensefalografisi (EEG)'nde temporal bölge zemin ritim aktivitesinde yavaşlama mevcuttu. Hastada klinik ve laboratuvar bulguları ile herpes ensefaliti olabileceği düşünülerek intravenöz asiklovir 3 x 10 mg/kg/gün başlandı ve BOS'ta RT-PCR yöntemiyle (iCycler iQ RT-PCR Detection System, BIO-RAD, USA) HSV-DNA çalışıldı. HSV genomunun DNA polimeraz geninde 91 bazlık bölgesi çoğaltıldı. Bu yöntemle HSV-DNA 2.180.000 kopya/mL bulundu, ancak tip ayırımı yapılamadı. BOS kültürlerinde (aerop ve BACTEC yöntemi ile mikobakteri) üreme olmadı. Tedavinin dördüncü gününde genel durumu, kan gazları bozulan hasta yoğun bakıma devredildi ve tedavinin 20. gününde kaybedildi.

TARTIŞMA

HSV nörotropik özelliğinden dolayı santral sinir sistemi infeksiyonlarında en sık izole edilen etkindir.



Resim 1. Manyetik rezonans incelemesinde temporal lob tabanında serebral sulkuslarda leptomeningeal kontrast tutulumu.

Amerika Birleşik Devletleri'nde akut, sporadik viral ensefalitlerin %10-20'sini oluşturmakta ve her yıl yaklaşık 2.3 olgu/milyon olgu bildirilmektedir. Olguların %90'ında etken HSV-1 iken, yenidoğanlarda %80-90 oranında HSV-2 etkindir^[1]. Rantalaiho ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 1967-1991 yılları arasında izlenen 322 yetişkin ensefalitinde en sık etkenin HSV (%16) olduğu saptanmıştır^[2].

Herpes ensefaliti hematojen veya nöronal yayılım ile gelişmektedir. Bu klinik tablo çocuklarda ve genç erişkinlerde genellikle primer hastalığa bağlı gelişirken, yetişkinlerde çoğunlukla rekürren HSV infeksiyonu sonrası, latent virüsün periferik nöronlardan beyine retrograd yayılımı ile gelişir. Tipik olarak trigeminal veya olfaktor sinir yolu ile yayılır. Bunun yanında beyinde latent virüsün reaktivasyonu da patogenezde rol oynar. Herpes virüsler fulminan hemorajik ve nekrotizan meningoensefalite neden olur. Tipik olarak şiddetli ödem, yaygın doku nekrozu, peteşiyal hemorajiler ve hemorajik nekroz izlenir. Genellikle fokal nekrotizan vaskülit ve beyin frontal ve/veya temporal lobunda fokal nekroza neden olurlar. Mikroskobik olarak perivasküler ve meningeal lenfositik infiltrasyon ve glial hücrelerde, nöronlarda eozinofilik intranükleer inklüzyonlar izlenir^[1,3,4].

Klinik bulgular genellikle özgül değildir. Ani gelişen ateş, baş ağrısı ve fokal nörolojik belirtiler olabileceği gibi entellektüel fonksiyonlarda bozulma, afazi, meningeal irritasyon belirtileri, nöbetler ve paresteziler görülebilir^[1,5,6]. Sunulan olguda da başlangıç şikayetleri ateş ve sol kolda uyuşma olup, bu şikayetleri hasta hipertansiyonuna bağlamıştır. Daha sonra konuşma bozukluğu gelişmesi üzerine hasta acil servise getirilmiştir.

Herpes ensefalitinde klinik bulgular gibi laboratuvar bulguları da özgül değildir. BOS'ta lenfositik pleositoz ve protein düzeylerinde artış izlenir. Klinik ve laboratuvar bulgularının özgül olmaması nedeniyle kesin tanı ancak virüsün BOS'ta gösterilmesi ile konur. Buna karşın BOS viral kültürlerinde hastaların %5'inden azında üreme saptanır. Anti-HSV antikoları ise genellikle semptomlar gelişikten bir-üç hafta sonra pozitifleşir, dolayısıyla sadece retrospektif tanıda yardımcıdır. Daha önceki çalışmalar HSV'nin hücre kültürü ve/veya beyin biyopsi materyalinin direkt boyanmasında viral antijenlerin gösterilmesine yönelik olmuştur. Bu yöntemlerin invaziv olması, komplikasyon gelişebilmesi ve başarılı sonuçların alınamaması klinisyenler için caydırıcı olmuştur^[1]. Günümüzde herpes ensefaliti tanısında "altın standart" moleküler yöntemlerle (PCR) BOS'ta virüs DNA'sının gösterilmesidir. Moleküler yöntemlerin herpes ensefaliti tanısında özgüllüğü %96, duyarlılığı %99'dur^[1,7-11]. Toplumda HSV seropozitifliği yüksek olmasına rağmen, nörolojik hastalığı olmayanlarda veya diğer etkenlere bağlı santral sinir sistemi enfeksiyonlarında HSV-DNA BOS'ta saptanamaz^[5,7].

HSV-DNA genellikle nörolojik semptomlar gelişikten sonraki iki hafta içinde saptanabilir^[5]. Semptomlar ortaya çıktıktan sonra en kısa sürede BOS'ta moleküler çalışmaların yapılması önerilmektedir. Bunun yanında antiviral tedavi başlandıktan sonraki bir haftaya kadar pozitif sonuçlar alınabilir. Hastamızda da nörolojik semptomlar ortaya çıktıktan bir hafta sonra HSV-DNA bakılabildi. Bazı çalışmalarda kantitatif PCR ile tespit edilen nükleik asit kopya sayısının (viral yük) hastalığın şiddeti ve sonucu açısından fikir verdiği öne sürülmekle birlikte bu konunun doğruluğu tartışmalıdır^[5]. Moleküler yöntemler aynı zamanda sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs, varisella-zoster virüs ve human herpesvirüs-6'nın etken olduğu ensefalitlerin tanısında da kullanılır^[7].

MR BT'den daha duyarlıdır ve herpes ensefaliti düşünülen olgularda ilk planda seçilmesi gereken görüntüleme yöntemidir. Klasik bulgular temporal ve inferior frontal loblarda kortikal ve subkortikal seviyede artmış sinyal değişiklikleridir. Bu anormallikler semptomlar başladıktan sonraki 48 saat içerisinde MR'de görülebilirken, kontrastlı ve kontrastsız BT'de ancak üç-beş gün sonra izlenebilmektedir^[1]. Bu olguda da ilk planda çekilen BT'de beyinde herhangi bir lezyona rastlanmazken, MR'de temporal bölgede tutulum izlenmiştir. Herpes ensefalitinde tutulum genellikle bilateral ve asimimetrikdir. Bazal ganglionlar genellikle korunmuştur. Hemoraji sıklıkla postmortem izlenen bir bulgudur, görüntüleme yöntemlerinde saptanamaz^[1,2].

EEG'de fokal temporal anormallikler hastaların %80'inde saptanır. Periyodik lateralize epileptiform dalgalar tanı için değerlidir, ancak özgül değildir^[1,2]. Sunulan olgunun da EEG'sinde temporal bölge zemin ritim aktivitesinde yavaşlama mevcuttu.

Tedavi edilmeyen herpes ensefaliti olgularında mortalite oranı çok yüksektir (%70). Erken tanı ve tedavinin prognoz üzerine olumlu etkisi vardır^[1,2]. Bundan dolayı herpes ensefaliti düşünülen olgularda zaman kaybetmeden beyin MR incelemesi, mümkünse moleküler çalışmalar yapılmalı ve tedavi başlanmalıdır. Sunulan olguda da erken tanı ve tedavi için tüm olanaklar kullanıldıysa da, olgunun geç gelmesi prognozu olumsuz etkilemiştir.

KAYNAKLAR

1. Corey L. Herpes simplex virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:1564-80.
2. Rantalaaho T, Farkkila M, Vaheri A, Koskiniemi M. Acute encephalitis from 1967 to 1991. J Neurol Sci 2001; 184:169-77.
3. Sauerbrei A, Wutzler P. Laboratory diagnosis of central nervous system infections caused by herpes viruses. J Clin Virol 2002;25:45-51.
4. Tebas P, Nease RF, Storch GA. Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of herpes simplex encephalitis: A decision analysis model. Am J Med 1998;105:287-95.
5. Arbaş E, Türk Ü. Herpes simpleks virüs ensefaliti: Bir olgu sunumu. Flora 1996;1:123-6.
6. Hasman H, Durmaz Çetin B, Gündüz A, Çelebi İ, Seber E. Herpes simplex virüs ensefaliti: İki olgu sunumu. Enfeksiyon Dergisi 2004;18:87-90.
7. DeBiasi RL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Weinberg A, Tyler K. Use of PCR for the diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. J Clin Virol 2002;25:5-11.
8. Riel-Romero RMS, Baumann RJ. Herpes simplex encephalitis and radiotherapy. Pediatr Neurol 2003; 29:69-71.
9. Erdem G, Vanderford PA, Bart RD. Intracranial hemorrhage in herpes simplex encephalitis: An unusual presentation. Pediatr Neurol 2002;27:221-3.
10. Zeytinoğlu A, Altuğlu İ, Sayiner A ve ark. Herpes ensefalitinin beyin omurilik sıvısı örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu ile tanısı. Flora 2000;5:179-82.
11. Mete B, Hakkı E, Özaras R ve ark. Herpes ensefaliti: İki olgu sunumu. Flora 2003;8:232-6.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Emine ALP

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları

Anabilim Dalı KAYSERİ

Makalenin Geliş Tarihi: 06.12.2004

Kabul Tarihi: 30.06.2005