

Herpes Simpleks Ensefaliti: Olgu Sunumu[#]

Selim Sırrı EREN*, Nefise ÖZTOPRAK*, Mustafa Aydın ÇEVİK*, Gülseren BARAN*,
Ayşe ERBAY*, Esragül AKINCI*, Hürrem BODUR*

* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

Bu olgu XXXI-Türk Mikrobiyoloji Kongresi (19-23 Eylül 2004, Kuşadası)'nde poster olarak sunulmuştur.

ÖZET

Herpes simpleks virüsü (HSV), endemik fokal ensefalitte en önemli etyolojik etkindir. Antiviral tedavi verilmeyen olgularda hastalığın mortalitesi %70'in üzerindedir. Bu makalede herpes ensefaliti tanısı konulan, beyin omurilik sıvısında polimeraz zincir reaksiyonu ile HSV-DNA pozitifliği saptanan ve asiklovir tedavisi ile sekelsiz iyileşen 32 yaşında bir erkek olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Herpes simpleks virüsü, Ensefalit

SUMMARY

Herpes Simplex Encephalitis: A Case Report

Herpes simplex virus (HSV) is the most important etiological agent of focal encephalitis. Mortality is more than 70% in the patients who are not treated with antiviral drugs. In this case report a patient diagnosed as herpes encephalitis by positive HSV-DNA in cerebrospinal fluid, and treated with acyclovir without any complication is presented.

Key Words: Encephalitis, Herpes simplex, Herpes encephalitis

Herpes simpleks virüsü (HSV), endemik fokal ensefalitte en önemli etyolojik etkindir^[1]. HSV ensefaliti tanısı için; beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle HSV-DNA saptanmasının duyarlılığı %98, özgüllüğü %94-100 olduğu belirlenmiştir^[2,3]. Günümüzde viral ensefalitlerin tanısında BOS'da PCR yöntemi altın standart olmuştur^[4]. Antiviral tedavi verilmeyen olgularda hastalığın mortalitesi %70'in üzerindedir^[5]. Bu makalede herpes ensefaliti tanısı konulan, BOS'da PCR ile HSV-DNA pozitifliği saptanan ve asiklovir tedavisi ile sekelsiz iyileşen bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Otuziki yaşında erkek hasta baş ağrısı, yüksek ateş ve bulantı şikayetleri ile bir başka merkeze başvurmuş ve üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile antibiyotik reçete edilen hastanın şikayetlerinin devam etmesi ve

bilinç bulanıklığı nedeniyle ertesi gün aynı hastaneye yatırılıyordu. Hasta yatırıldıktan sonra iki kez konvülsiyon geçirmişti. Bu bulgularla hastaya santral sinir sistemi enfeksiyonu ön tanısı ile ampirik olarak parenteral seftriakson + asiklovir + prednizolon başlanmıştır. Konsülte edilen hasta, aynı gün kliniğimize nakledildi. Hasta kliniğimize kabul edildiğinde 38.3°C ateşi, oryantasyon ve kooperasyon güçlüğü, ense sertliği ve Wernicke afazisi mevcuttu. Yapılan lomber ponksiyonda BOS berraktı; direkt mikroskopide 400 lenfosit/mm³, 20 eritrosit/mm³ görüldü. Biyokimyasal incelemede 94 mg/dL protein ve 61 mg/dL glikoz (eş zamanlı kan şekeri 90 mg/dL) tespit edildi. Acil çekilen elektroensefalografi (EEG)'de sol frontal bölgeden sol hemisfere yayılan yavaş dalga paterni mevcuttu. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de T2 ağırlıklı kesitlerde sol inferior temporal girus, parahippokampal girus ve sol insulada, kortikal ve subkortikal

beyaz cevher yerleşimli herpes ensefaliti ile uyumlu olabilecek hiperintens sinyal değişiklikleri mevcuttu (Resim 1). Hemogloblin 14.6 g/dL, lökosit 7200/mm³ (%59 polimorfonükleer lökosit, %30 lenfosit), trombosit 183.000/mm³ idi. BOS kültüründe üreme olmadı. BOS'da PCR ile HSV tip 1-2 DNA'sı pozitif bulundu. 3 x 750 mg (3 x 10 mg/kg/gün) dozunda intravenöz (IV) asiklovir ve antiödem tedaviye devam edilerek asiklovir tedavisi 21 güne tamamlandı. Hastanın kliniğimizde tedavi aldığı dönemde epileptik nöbeti olmadı. Tedavinin dördüncü gününde ateşi düştü, kooperasyon ve oryantasyonu beşinci günde düzeldi. Hastanın bir yıllık uzun dönem takipleri sonucunda herhangi bir sekel kalmadan iyileştiği gözlemlendi.

TARTIŞMA

Herpes simpleks ensefaliti; akut, sporadik viral ensefalitlerin en sık tanımlanan etkenidir^[6]. Sağlık kayıtlarının iyi tutulduğu Amerika Birleşik Devletleri'nde başışıklığı tam yetişkinlerde sporadik viral ensefalitlerin %20-30'u HSV'ye bağlıdır ve yıllık insidansı milyonda 2.3'tür^[5,7-10]. Ülkemize ait veriler ise maalesef bilinmemektedir. Türkçe literatürde yayınlanmış olgu sunumları mevcuttur^[11,12]. Herpetik ensefalitler diğer ensefalitler arasında klinik tablonun ağırlığı ve %50-75'lere ulaşan ölüm oranı ile birinci sırada yer alır^[13]. Hastalık mevsimsel değişiklik göstermez, yaş dağılımı bifazik olup 5-30 yaş ve 50 yaş üzeri olmak üzere iki pik yapar. Bizim olgumuz 32 yaşındaydı^[5,7-9].

Herpes ensefalitli tüm vakaların %95'inin etkeni HSV-subtip 1'dir^[3,7-9]. HSV, vücuda orofaren-

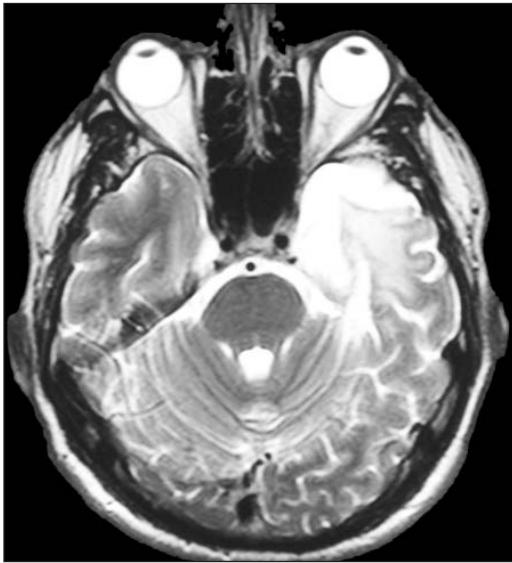
geal mukoza, konjunktiva ve hasarlanmış deriden girer. HSV-1 ve HSV-2'nin primer infeksiyonları tipik olarak oral veya genital mukokütanöz infeksiyon şeklindedir ve bu virüsler nöronlarda latent olarak kalıp rekürren infeksiyonlara neden olabilirler^[8,9]. Bu virüse karşı gelişen antikorlar insanların %90'ında bulunur ancak virüsün ensefalit yapacak şekilde nasıl aktive olduğu anlaşılamamıştır^[14].

Hastalık; halsizlik, ateş ve baş ağrısı ile iki-üç gün süren bir prodrom ile başlar, psikotik davranış bozuklukları, epileptik nöbetler, hemipleji, konuşma bozuklukları, amnezi, stupor ve komayla giden ağır bir nörolojik tablo gelişebilir^[15]. Olgumuzda, ateş, baş ağrısı ve bulantı şikayetleri ile giden bir prodrom dönemi mevcuttu ve daha sonra gelişen epileptik nöbet ve Wernicke afazisi ile nörolojik tablo ağırlaşmıştı.

HSV ensefaliti karakteristik olarak temporal lobda fokal hemorajik nekroza neden olur ve bu bulgu diğer viral ensefalitlerden ayrımda yardımcıdır^[10,16]. Amigdaloid çekirdekler, hipokampus ve insular mutlakla tutulur^[15]. Bizim olgumuzda da kranial MRG'de T2 ağırlıklı kesitlerde sol inferior temporal girus, parahipokampal girus ve sol insulada, kortikal ve subkortikal beyaz cevher yerleşimli herpes ensefaliti ile uyumlu olabilecek hiperintens sinyal değişiklikleri mevcuttu ve bu bulgular herpes ensefaliti lehine yorumlandı.

Nontravmatik bir lomber ponksiyonda birkaç tane dahi olsa eritrosit görülmesi önemlidir ve herpes ensefaliti için önemli bir ipucu, temporal lobun hemorajik nekrozu nedeniyle BOS'da eritrosit görülmesidir^[10]. Olgumuzun BOS'unda da mm³'te 400 lenfosit, 20 eritrosit saptanmıştı ve bu da herpes ensefalitini destekliyordu.

Geçtiğimiz 10 yıl içinde temporal lob biyopsisi yapılarak ya da kültür veya histokimyasal analizlerle HSV ensefaliti tanısı konulmaya çalışılmıştır, ancak HSV ensefaliti tanısında duyarlılığı en yüksek noninvasif yöntem BOS'da PCR ile HSV-DNA saptanmasıdır^[2,3,17,18]. Bu yöntem herpes ensefaliti tanısında hızla altın standart haline gelmektedir^[4]. BOS'da HSV-DNA PCR ile, hastalık belirtilerinin başlangıcından 24 saat sonrasında tedavi başlangıcından bir hafta sonrasına kadar pozitif bulunabilir^[3,19]. Yapılan iki büyük çalışmada BOS'da PCR yöntemiyle HSV-DNA tespiti, beyin biyopsisi ile karşılaştırılmış ve PCR yöntemiyle HSV-DNA tespitinin %98 duyarlı, %94-100 özgül olduğu saptanmıştır^[2,3]. PCR yöntemiyle HSV-DNA aranmasının tanı açısından temporal lob biyopsisi ile yakın güçte olduğu, ancak PCR ile tanının saatler içinde konulabilmesi ve daha az invaziv bir işlem olması nedeniyle daha avantajlı bir yöntem olduğu belirtilmiştir^[2,3]. Aynı çalışmada antiviral tedi-



Resim 1. T2 ağırlıklı kesitte sol inferior temporal girus, parahipokampal girus ve sol insulada, kortikal ve subkortikal beyaz cevher yerleşimli hiperintens sinyal değişiklikleri.

vinin BOS'da PCR ile HSV-DNA saptamanın sensitivitesi ve spesifitesi üzerinde çok az etkili olduğu saptanmıştır^[3]. Bu çalışmada tedavi başlanmadan önce alınan tüm örneklerde PCR ile HSV-DNA pozitif bulunurken; tedaviden bir hafta sonra alınan örneklerin %98'inde; tedavi başlangıcından 8-14 gün sonra alınan örneklerin %49'unda; tedavi başlangıcından 15 gün sonra %21'inde pozitiflik saptanmıştır^[3]. Bizim olgumuzda da hastanın kliniğimize yatışı esnasında alınan BOS'unda HSV-DNA pozitif olarak saptandı.

Tedavide etkili ajan asiklovirdir^[10,20,21]. Yapılan iki çok merkezli, prospektif, randomize çalışmada vidarabinle tedavi edilen hastalarda mortalite oranı %50-55 iken, IV asiklovir ile tedavi edilen grupta mortalite oranı %20-30 bulunmuştur^[20,21]. Altı ay içinde asiklovir ile tedavi edilen hastaların %50-55'i, vidarabin ile tedavi edilenlerin ise %15'inden azı normal hayatlarına dönebilmiştir^[20,21]. Asiklovirin IV olarak 3 x 10 mg/kg dozunda 21 gün süreyle kullanımının herpes ensefaliti tedavisinde en iyi seçenek olduğu pek çok yayında belirtilmiştir^[22,23]. Bizim olgumuz da 3 x 10 mg/kg dozunda, 21 günlük asiklovir tedavisi ile uzun dönem takipleri sonunda sekelsiz olarak iyileşmiştir.

Herpes ensefalitinde erken tanı ve tedavi ile mortalite ve morbiditeyi azaltmak mümkündür. Günümüzde erken tanı yöntemleri arasında BOS'da PCR ile HSV-DNA saptanması altın standart olmuştur. Bu nedenle klinik ve laboratuvar bulguları HSV ensefaliti ile uyumlu olan olgularda BOS'da HSV-DNA aranması tanı açısından yararlı olacaktır. Asiklovir tedavide etkili ilaçtır. Erken dönemde uygun dozda asiklovir başlanması hastalığa ait sonuçları olumlu yönde etkileyecektir.

KAYNAKLAR

1. Meyer HM, Johnson RT, Crawford IP, Dascomb HE, Rogers NG. Central nervous system syndromes of viral etiology. *Am J Med* 1960;29:34-47.
2. Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B, Forsgren M. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet* 1991;337:189-92.
3. Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: Application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. *J Infect Dis* 1995;171:857-63.
4. Cinque P, Cleator CM, Weber T. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: A consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:339-345.
5. Whitley RJ, Soong SJ, Dolin R, Galasso GJ, Ch'ien LT, Alford CA. Adenin arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases collaborative antiviral study. *N Engl J Med* 1977;297:289-94.
6. Olson L, et al. Herpesvirus infections of the human central nervous system. *N Engl J Med* 1967;172:1271.
7. Whitley RH, Whitley RH, Soong SJ, et al. Herpes simplex encephalitis. Vidarabine therapy and diagnostic problems. *N Engl J Med* 1981;304:313.
8. Whitley R, Lakeman AD, Nahrinias A, et al. DNA restriction-enzymes analysis of a herpes simplex virus isolate obtained from patients with encephalitis. *N Engl J Med* 1982;307:1060.
9. Corey L. Herpes simplex virus encephalitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practise of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:1564-80.
10. Crumpacker CS, Gonzalez RG. Case 26-2003: A 50-year-old Colombian man with fever and seizures. *N Engl J Med* 2003;349:789-96.
11. Arbaş E, Türk Ü. Herpes simpleks virüs ensefaliti: Bir olgu sunumu. *Flora* 1996;2:123-6.
12. Mete B, Hakkı E, Özaras R ve ark. Herpes ensefaliti: 2 olgu sunumu. *Flora* 2003;8:232-6.
13. Serter D. Herpes simpleks virüsler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002:1176-186.
14. Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 1997;337:1105-11.
15. Mutluer N. Ensefalomiyelitler ve nöritler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002:1019-23.
16. Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C Jr, et al. Herpes simplex encephalitis. Clinical assessment. *JAMA* 1982; 247:217.
17. Domingues RB, Fink MCD, Tsanaclis AMC. Diagnosis of herpes simplex encephalitis by magnetic resonance imaging and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* 1998;157:148-153.
18. Guffond T, Dewilde A, Lobert PE, Caparros-Lefebvre D, Hober D, Wattre P. Significance and clinical relevance of the detection of herpes simplex virus DNA by the polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid from patients with presumed encephalitis. *Clin Infect Dis* 1994;18:744-9.
19. Wildemann B, Ehrhart K, Storch-Hagenlocher B, et al. Quantitation of herpes simplex virus type 1 DNA in cells of cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex virus encephalitis. *Neurology* 1997;48:1341-6.
20. Skoldenberg B, Alestig K, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis: Randomised multicenter study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 1984;2:707-11.
21. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 1986;314:144-9.
22. Dorsky DI, Crumpacker CS. Drugs five years later: Acyclovir. *Ann Intern Med* 1987;107:859-74.
23. Whitley RJ, Gnann JW Jr. Acyclovir: A decade later. *N Engl J Med* 1992;327:782-9.

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Nefise ÖZTOPRAK
Şehit Osman Temiz Mahallesi
9. Cadde No: 130/9
06450 Dikmen-ANKARA
e-mail: nefiseoztoprak@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 09.05.2005

Kabul Tarihi: 01.07.2005