

Herpes Simpleks Virüs Ensefalitli Bir Olgu

Mesut Başak¹, Sibel Serin¹, Davut Dama², Ayşegül Dalbeler¹, İsmet Sayan¹, Vehbi Yağız¹

¹Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği, ²Özel Sema Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Herpes simpleks virüs ensefalitli bir olgu

Ani ateş, baş ağrısı, fokal nörolojik bulgularla birlikte olan epileptik nöbet veya çeşitli seviyelerdeki bilinç bozuklukları ensefalitler için karakteristik özelliklerdir. Viral etyolojide en sık rastlanan ajan Herpes Simpleks Virüs-1 (HSV)'dir. Klinik olarak hastalığın tanısını koymak güçtür. Rutin laboratuvar sonuçları genellikle nonspesifiktir. Tanıda klinik bulgular, HSV antijenin veya antikörünün gösterilmesi yanında tipik radyolojik lezyonların bulunması durumunda vakit kaybetmeden antiviral tedavinin başlanması hayat kurtarıcıdır. Biz bu yazımızda 37 yaşında baş ağrısı, bulantı, kusma ve ateş yüksekliği ile iç hastalıkları bölümümüze ayaktan başvuran, baş ağrısı dışında nörolojik semptom ve bulgusu olmadığı halde Herpes Simpleks Ensefalit (HSE) tanısı koyarak asiklovir tedavisine başladığımız olgumuzu literatür bilgileri eşliğinde sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Herpes simpleks ensefaliti, PCR, asiklovir

ABSTRACT

A Case with Herpes Simplex Virus Encephalitis

Sudden fever, headache, focal neurological findings together with various levels of unconsciousness or seizure disorders are the characteristic features for encephalitis. Herpes simplex virus type 1 is most common viral agent in etiology. Clinically, it's difficult to diagnose the disease. Routine laboratory results are usually nonspecific. When symptoms and clinical findings confirm the diagnosis and the HSV antigen or antibody is seen in laboratory results with associated typical radiological lesions, it is life saving to start antiviral therapy immediately. In our case, provided with literature research we discussed a 37 years old man who presented to our internal medicine department with headache, nausea, vomiting and fever, without neurological symptoms and findings, diagnosed as herpes simplex encephalitis and started acyclovir treatment.

Key words: Herpes simplex encephalitis, PCR, acyclovir

Bakırköy Tıp Dergisi 2011;7:116-118

GİRİŞ

Herpes Simpleks Ensefalit (HSE) erişkinde sporadik nekrotizan ensefalitin en sık sebebidir. Bununla birlikte toplumun genelinde görülme insidansı 1-2.5 kişi/1 milyon/yıl gibi düşük düzeydedir. Viral ensefalitler genellikle sistemik viral enfeksiyonun komplikasyonudur. Hastalık merkezi sinir sistemine kan yoluyla veya sinirlerin aksonuyla gelebilir. HSE vakaların %90'dan fazlasında etken HSV tip 1'dir. Ateş, baş ağrısı, bilinç değişiklikleri davranışsal değişiklikler, ense sertliği yaygın görülen klinik bulgulardır. Nörolojik semptomlar arasında dezoryantasyon, davranış değişiklikleri, afazi ve nöbet geçirme gibi HSV'nin yatkın olduğu anatomik bölgeleri yansıtan temporal-frontal semptomlar baskındır (1,2,3). Biz bu yazımızda, iç hastalıkları bölümümüze ayaktan başvuran, baş

ağrısı dışında nörolojik semptom ve bulgusu olmadığı halde HSE tanısı koyarak asiklovir tedavisine başladığımız olgumuzu literatür bilgileri eşliğinde sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

37 yaşında erkek hasta 5 gün önce başlayan baş ağrısı, bulantı, kusma ve ateş yüksekliği şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Vital bulgularından TA: 130/80 mmHg, Nb: 90/dk, A: 37,7 C° olup, fizik muayenede farenks hiperemisi ve bilateral solunum seslerinde kabalaşma dışında patolojiye rastlanmadı. Nörolojik sistem muayenesinde meninks irritasyon bulguları negatif, kraniyal sistem muayenesi normal olup, motor ve duyu defisiti saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinden hemogramında WBC; 13000/mm³, CRP; 3,08 mg/dl olduğu görüldü. Periferik yaymada sola kayma dışında özellik yoktu. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MR) sağ insular korteks, mediyal temporal lob korteksi ve hipokampusta T2'de hiperintens, difüzyon sekanslarında difüzyon kısıtlaması gösteren kontrast tutmayan patolojik sinyal değişikliği (ensefalite özgü tutulum?) (Resim1) tespit edildi.

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Sibel Serin
Ümraniye EAH 2. Dahiliye Kliniği, İstanbul

Telefon / Phone: +90-216-632-1818

Elektronik posta adresi / E-mail address: rdsibelocak@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 16 Mart 2010 / March 16, 2010

Kabul tarihi / Date of acceptance: 25 Haziran 2010 / June 25, 2010



Resim 1: Sağ insular korteks, mediyal temporal lob korteksi ve hipokampusta tutulum



Resim 2: Sağ temporal tutulumlu ensefalitin ödem etkisinde regresyon

Göz dibi muayenesi normal olan hastanın lomber ponksiyonunda (LP) beyin omurilik sıvısı (BOS) normal basınçta, hemorajik vasıfta ve ilave hücre içermiyordu. BOS'ta glukoz; 58mg/dl, Cl; 116 mg/dl ve protein; 89 mg/dl olarak ölçüldü. BOS kültürü ve PCR ile HSV DNA analizi istendi. Viral ensefalite yönelik olarak asiklovir 3x500 mg i.v başlandı. Takiplerde ateş yüksekliği, baş ağrısı devam eden hastanın kontrol LP'sinde protein miktarında artış (102 mg) ve 400/mm³ lökosit hücresi (%90 lenfosit,%10 nötrofil) tespit edildi. Asiklovir dozu 3x750 mg'a çıkarılarak tedaviye seftriakson 2x2gr eklendi. Çini mürekkebi ile boyamada kriptokok maya hücresine rastlanmadı. AARB negatif bulundu. Kontrol MR'ında ensefalite bağlı ödem

etkisinde hafif artış, giral yüzeylerde kontrast tutulumu izlendi. Ancak BOS'un PCR ile HSV antijeni incelemesi pozitif olarak sonuçlandı. Hastanın bundan sonraki tedavisinde seftriaksonu kesilerek tekli asiklovir ile devam edildi. Takipleri sırasında genel durumu düzelen baş ağrısı ve ateşi gerileyen hastanın üçüncü kez yapılan kontrol LP değerlendirmesinde BOS'da hücreye rastlanmadı ve HSV antijeni negatif olarak sonuçlandı. En son çekilen MR'ı, daha önceki MR'ları ile karşılaştırıldığında sağ temporal insüler yerleşimli giral patolojiye ait ödem etkisinde regresyon gözlemlendi (Resim 2). MR bulgularının hastalığın seyri ile uyumlu olduğunun görülmesi üzerine antiviral tedavinin 21 güne tamamlanarak sonlandırılması planlandı. Tedavisini tamamlayan hasta ayaktan MR'ını çektilererek kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

HSE, insanda görülen ve tanı konabilen ensefalitlerin en sık ve mortalitesi en yüksek olanıdır. HSE vakaların %90'dan fazlasında etken HSV tip 1'dir. Primer HSV-1 enfeksiyonu sıklıkla orofarengeal mukozada ortaya çıkar ve sıklıkla asemptomatiktir. Primer enfeksiyondan sonra HSV-1 retrograd nöronal yolla trigeminal sinire ulaşır. Trigeminal ganglionda latent dönemden sonra reaktif olarak temporal bölgede ve limbik sistem yapılarında ensefalite neden olur. Ateş, baş ağrısı, bilinç değişiklikleri, davranışsal değişiklikler, ense sertliği yaygın görülen klinik bulgulardır. Tanı; öykü, fizik muayene, BOS analizi, PCR ve seroloji ile patojenin tanımlanmasına dayandırılmalıdır (1,2,3). HSE'de MR, temel görüntüleme yöntemidir. Beyin biyopsisi, nadir ve tanısı zor vakalara saklanmalıdır (4). HSE'de tedavi edilmeyenlerde mortalite oldukça yüksektir (%70). Hayatta kalanların çoğunda nörolojik sekel gelişmektedir (%44-62) (5). Tüm ensefalitli vakalar yoğun bakım şartlarında takip edilmek üzere hastaneye yatırılmadıklarıdır. Destek tedavi hastalığın yönetiminde oldukça önemlidir (6). Özellikle kanıta dayalı antiviral tedavi olarak asiklovir, HSE için en uygun tedavi yöntemidir (7).

HSE nörolojik semptomları arasında dezoryantasyon, davranış değişiklikleri, afazi ve nöbet geçirme gibi HSV'nin yatkin olduğu anatomik bölgeleri yansıtan temporal-frontal semptomlar baskındır (8). Bizim olgumuzda radyolojik görüntülemelerde ensefalite ait belirgin tutulum olmasına rağmen nörolojik sistem muayenesinde meninks irritasyon bulguları negatif, kraniyal sistem muayenesi normal idi. Herhangi bir motor ve duyu defisiti tespit edilmedi. Olgunun

baş ağrısı, bulantı, kusma ve ateş yüksekliği gibi sistemik semptomlar dışında santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonunu düşündürtecek bulgusunun olmaması dikkat çekiciydi.

HSE'de MR temel değerlendirme yöntemidir. Son dönemde MR ve difüzyon ağırlıklı görüntülemelerdeki gelişmelerin HSE'nin erken dönemde tanısına katkısından bahsedilmektedir. Literatürde MR'ın vakit kaybedilmeden çekilebilmesi durumunda LP'den önce yapılmasını öneren yayınlara rastlanmaktadır (9). HSE, MR'da T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı ve FLAIR'de ödeme bağlı olarak hiperintens ve difüzyon ağırlıklı (izotropik) görüntülerde de hiperintens görülür. Akut fazda difüzyon haritalarında difüzyon kısıtlaması izlenir (10). Biz de olgumuzun kısa süre içinde çekilen kraniyal MR'ında sağ insular korteks, mediyal temporal lob korteksi ve hipokampusta T2'de hiperintens, difüzyon sekanslarında difüzyon kısıtlaması gösteren, kontrast tutmayan patolojik sinyal değişikliğini tespit ettik. Bu aşamada viral ensefalite yönelik olarak asiklovir tedavisine başladık.

HSV enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında hücre kültüründe virüs izolasyonu, virüs antijenlerinin direkt gösterilmesi, moleküler teknikler ve serolojik testler uygulanmaktadır (11). Klinik örneklerde virüs izolasyonu altın standart olarak kabul görmesine karşın, tedavinin yönlendirilmesinde erken tanı için duyarlılığı yüksek olan

PCR ve direkt floresan antikor (DFA) ile birlikte viral antijenlerin belirlenmesi gereklidir (12). Son yayınlarda HSE'de PCR'ın %98 sensitivite ve %94 spesifitesi ile önemli bir tanı yöntemi olduğundan sıkça bahsedilmektedir (13,14,15). Biz de bu doğrultuda olgumuzdan elde ettiğimiz BOS'dan hücre kültürü ve PCR ile HSV DNA analizini gerçekleştirdik. PCR'da HSV antijeni incelemesinin pozitif olarak sonuçlandığını gördük. Nitekim asiklovir tedavisinin ilerleyen zamanlarında, tedaviye cevabın elde edilmesi ile tanımızın doğruluğundan da emin olduk.

HSE'de 1980'li yıllardan itibaren asiklovir kullanılmaya başlanmasıyla hastalığın prognozunda önemli düzelmeler görülmüştür. Herpes ensefaliti tedavisinde en iyi seçenek, asiklovirin intravenöz olarak 30 mg/kg/gün (3 eşit dozda) 21 gün süreyle kullanımıdır (16,17,18). Biz de olgumuzun yatışının ilk 48 saati içinde asiklovir tedavisini başladık. PCR pozitifliğinin ardından verilen miktarı 30 mg/kg/güne karşılık gelen doza yükselttik ve olgunun tedavisini 21 güne tamamlayarak tedaviyi sonlandırdık.

Sonuç olarak; HSE'nin nadir görülmesine karşın, morbidite ve mortalitesinin yüksek bir hastalık olduğu, çoğunlukla olguların nonspesifik bulgularla doktora başvurduğu, klinik, laboratuvar veya radyolojik şüphe varlığında vakit kaybedilmeden tedavisine başlanmasının gerektiğini vurgulamak amacıyla bu olguyu sunmayı uygun gördük.

KAYNAKLAR

1. Pruitt AA. Infections of the nervous system. *Neurol Clin North Am* 1998; 2: 419-445.
2. Roos KL. Encephalitis. *Neurol Clin North Am* 1999; 4: 813-834.
3. Tyler KL. Update on herpes simplex encephalitis. *Rev Neurol Dis* 2004; 1: 169-178.
4. Stone MJ, Hawkins CP. A medical overview of encephalitis. *Neuropsychol Rehabil* 2007; 17: 429-449.
5. Kelly D, Kroll JS. Encephalitis--beyond aciclovir. *Adv Exp Med Biol* 2004; 549: 177-183.
6. Steiner et al. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2005; 12: 331-343.
7. Tang Y, Mitchell PS, Espy MJ, Smith TS, Persing DH. Molecular diagnosis of herpes simplex virus infections in the central system. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2127-2136.
8. Kuhn J, Wieland U, Müller W, Bewermeyer H. Herpes simplex virus type 1 encephalitis. *Med Klin (Munich)* 2004; 99: 441-446.
9. Boivin G. Diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11: 48A-56A.
10. Maschke M, Kastrup O, Forsting M, Diener HC. Update on neuroimaging in infectious central nervous system disease. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 475-480.
11. Jerome KR, Ashley RL. Herpes simplex viruses and Herpes B virus. In: Murray PR, editors. *Manuel of Clinical Microbiology* (8th ed) vol. 2. Washington; ASM Pres: 2003. p.1291-1303.
12. Mitchell PS, Espy MJ, Smith TF et al. Laboratory diagnosis of central nervous system infections with herpes simplex virus by PCR performed with cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2873-2877.
13. DeBiasi RL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Weinberg A, Tyler KL. Use of PCR for the diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *J Clin Virol* 2002; 25 Suppl 1: S5-11.
14. Kleinschmidt-DeMasters BK, DeBiasi RL, Tyler KL. Polymerase chain reaction as a diagnostic adjunct in herpesvirus infections of the nervous system. *Brain Pathol* 2001; 11: 452-464.
15. Sauerbrei A, Wutzler P. Laboratory diagnosis of central nervous system infections caused by herpesviruses. *J Clin Virol* 2002; 25: S45-51.
16. Baringer JR. Herpes simplex infections of the nervous system. *Neurol Clin* 2008; 26: 657-674.
17. Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res* 2006; 71: 141-148.
18. Bell DJ. Management of suspected herpes simplex virus encephalitis in adults in a UK teaching hospital. *Clin Med* 2009; 9: 231-235.