PCR Negatifliği Olan Olası Herpes Simpleks Ensefaliti Olgusu

A Case of Probable Herpes Simplex with Negative PCR

Fazilet Hız, Dilek Bozkurt, Meral Çınar, Meltem Can, Kürşat Usalan

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Herpes simpleks ensefaliti, akut ensefalitlerin en yaygın formudur. Tedavisiz %70 oranında mortal seyredir. Beyin omurilik sıvısında herpes simpleks virüs pozitifliği ve manyetik rezonans görüntüleme erken tanıda önemlidir. Nadiren olgumuzdaki gibi BOS incelemesinde HSV pozitifliği saptanmadığında tanı klinik ve radyolojik görüntülerle konur. Kırk dört yaşında erkek hasta, ateş, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı ve jeneralize nöbet nedeniyle incelendi. Bilinci somnolans, kooperasyonu kısıtlı, ense sertliği mevcuttu. Ateşi 38°C idi. Konuşma dizartrik, kelime bulmakta zorlanıyordu. BOS incelemesinde 1-2 lökosit, 15-20 eritrosit, hafif protein artışı mevcuttu. Difüzyon MRG'de sol temporal lob anteriorunda hiperintesite izlendi. Tekrarlanan MRG'de lezyonun frontal loba yayılmasına rağmen erken ve geç dönemde tekrarlanan serum ve BOS HSV Tip1-2 IgM-IgG, HSV Tip1-2 polimeraz zincir reaksiyonu negatifti. Klinik öykü ve radyolojik görüntülerle olası herpes ensefaliti düşünülen hastamız antiviral tedavi ile sekelsiz iyileşti. Günümüzde herpes ensefaliti tanısında PCR yöntemi altın standart olarak kabul edilmektedir. Nadiren olgumuzdaki gibi PCR negatifliğinde klinik ve radyolojik görüntüleme ile herpes ensefalitinden şüphelenildiğinde tedaviye erken başlamak hayat kurtarıcıdır. (JAREM 2012; 2: 29-32)

Anahtar Sözcükler: Ensefalit, herpes simpleks virüs, polimeraz zincir reaksiyonu, beyin omurilik sıvısı, görüntüleme, prognoz

ABSTRACT

Herpes simplex encephalitis is the most common form of acute encephalitis. Untreated Cases have a mortality of 70%. In early diagnosis, herpes simplex virus positivity in cerebrospinal fluid and magnetic resonance imaging is important. Rarely, as seen in our case, HSV positivity is not detected in CSF analysis diagnosed with clinical and radiological images. A male patient, who was 44 years old, was examined because of fever, headache, confusion and generalized seizures. He had somnolence, limited cooperation, neck stiffness, and fever of 38°C. There was dysarthria in speech and he had difficulty finding words. Examination of CSF leukocyte revealed 1-2, 15-20 red blood cells and a slight increase in protein. In diffusion MRI, hyperintensity was observed in the anterior left temporal lobe. Despite a lesion which spread to the frontal lobe on repeated MRI, repeated early and late period serum and CSF tests for HSV type 1-2 IgM-IgG and HSV type 1-2, the PCR result was negative. Clinical history and radiological images suggest probable herpes encephalitis from which the patient recovered without sequelae with antiviral therapy. Today, the PCR method is considered the gold standard in the diagnosis of herpes encephalitis. However, when the disease is suspected following clinical tests and radiological images,, even if there is PCR negativity, early treatment can be life saving. (JAREM 2012; 2: 29-32)

Key Words: Encephalitis, herpes simplex virus, polymerase chain reaction, cerebrospinal fluid, imaging, prognosis

GİRİŞ

Herpes simpleks ensefaliti, akut sporadik ensefalitlerin en yaygın formudur. Çoğunlukla herpes simpleks virüs tip1 (HSV-1) sorumludur. Tedavi edilmediğinde mortalite oranı çok yüksektir. Beyin omurilik sıvı (BOS) incelemesinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile HSV-DNA saptanmasının duyarlılık ve özgüllüğü çok yüksektir (1). Nadiren PCR negatif olgular da bildirilmektedir. Burada, PCR negatif olan olası herpes ensefaliti olgumuzu ve herpes ensefaliti tanısındaki güçlükleri tartıştık.

OLGU SUNUMU

Kırk dört yaşında erkek hasta, iki gündür devam eden ateş, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı ve jeneralize nöbet nedeniyle incelendi. Çocukluğundan itibaren parsiyel epilepsi nedeniyle antiepileptik kullandığı ve uzun süredir nöbetsiz olduğu öğrenildi.

Bilinci somnolans, kooperasyonu ve oryantasyonu kısıtlı, konuşması dizartrik (GKS:12). Ense sertliği pozitif olan hastanın ateşi 38°C idi. Fokal bir nörolojik bulgusu yoktu. Rutin biyokimya tetkiklerinde lökositozu (11.200/ mm³) ve C-reaktif protein yüksekliği (20.6 mg/L) dışında bir özellik yoktu.

Yatışında yapılan lomber ponksiyonda. BOS görünümü berrak, 1-2 lökosit, 15-20 eritrosit mevcuttu. Glukozu 108 mg/dL (eş za-

manlı kan şekeri 159 mg/dL) ve proteini 44 mg/dL idi. Kültürde üreme olmadı. Sitolojik incelemede atipik ve malign hücre görülmedi. Serum ve BOS HSV1 -2 IgM, EBV IgM, CMV Ig M, VZS IgM, Borrellia burgdorferi IgM antikorları ve serumda VDRL-TPHA, Brucella aglütinasyonu, anti-HIV testleri negatifti. Tümör belirteçleri ve paraneoplastik paneli negatif, toraks tomografisi normaldi.

Şikayetleri başladıktan 2 gün sonra çekilen kraniyal difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de sol temporal lob anteriorunda hiperintesite mevcuttu (Resim 1). Aynı gün içinde birkaç kez kompleks parsiyel nöbetleri olan hastanın EEG'sinde yaygın teta ve delta aktivitesi izlendi. Hastaya antibiyotik, antiepileptik ve antiödem tedavi başlandı. Yatışının ikinci gün tekrarlanan BOS'ta protein artışı (79 mg/dL), HSV1-2 PCR negatifliği saptandı. Klinik bulgular ve radyolojik görünüm itibarıyla herpes ensefaliti düşünülen hastaya intravenöz asiklovir tedavisi başlandı. Beşinci gün kontrastlı MRG'de ise lezyonların bilateral olarak yayıldığı, hafif kontrast tuttuğu ve ödemli olduğu izlendi (Resim 2-5). Tedavinin yedinci gününde yüksek ateşi ve nöbetleri kontrol altına alınan hastanın bilinci açıldı. Kooperasyon ve oryantasyonu tam, nörolojik muayenesi normaldi.

Onyedinci gün çekilen kontrastlı MRG'de lezyonlarda ve ödemde regresyon, kortekste hemoraji izlendi (Resim 6, 7). Asiklovir tedavisi

27. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi'nde (27 Nisan-1 Mayıs 2011- Muğla) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Fazilet Hız, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Siraselviler Cad. No:112, Beyoğlu, İstanbul, Türkiye Tel: +90 212 252 43 00/1615 Faks: +90 212 249 78 04 E-posta: fazilethiz@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 07.01.2012 **Kabul Tarihi / Accepted Date:** 18.02.2012
© Telif Hakkı 2012 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2012 by AVES Yayıncılık Ltd. Available on-line at www.jarem.org
doi: 10.5152/jarem.2012.10

Resim 1. Yatışında çekilen difüzyon kraniyal MRG'de sol temporal lob anteriorunda hiperintens görünüm

Resim 2. Yatışının 5. günü kontrastlı kraniyal MRG'de sol temporal lob anterioru, bilateral inferior frontal girus, sağ insüler korteks ve bilateral singulat girus anteriorunda kortiko-subkortikal alanda belirgin T1'de hipointens, T2'de hiperintens sinyal değişimi ve ödem. Sol temporal bölgede glial tarzda kontrastlanma ve ödeme sekonder kortikal sulkuslarda silinme

21 güne tamamlanarak kesildi. Erken dönemde ve birinci ayda tekrarlanan serum ve BOS incelemelerinde HSV1-2 IgM-IgG antikorları negatif bulundu. Birinci ayda yapılan MRG'de sol temporalde volüm kaybı izlendi (Resim 8). Minimental test skoru 27/30 olup, nöropsikolojik incelemesinde hafif bellek bozukluğu saptandı.

TARTIŞMA

Herpes ensefalitinde erken tanı hayat kurtarır. Tanı için, BOS'ta PCR ile HSV-DNA saptanmasının duyarlılık ve özgüllüğü %95'ten fazladır. Kliniğin ilk iki haftasında BOS'ta PCR ile nükleik asidin, geç dönemde (10. günden sonra) ise intratekal antikorların saptanması önerilir. Ancak enfeksiyonun ilk 2 gününde ya da geç dönemlerinde (10-14 gün) ve/veya antiviral tedaviden 1 hafta

Resim 3. Yatışının 5. günü kontrastlı kraniyal MRG'de sol temporal lob anterioru, bilateral inferior frontal girus, sağ insüler korteks ve bilateral singulat girus anteriorunda kortiko-subkortikal alanda belirgin T1'de hipointens, T2'de hiperintens sinyal değişimi ve ödem. Sol temporal bölgede glial tarzda kontrastlanma ve ödeme sekonder kortikal sulkuslarda silinme

Resim 4. Yatışının 5. günü kontrastlı kraniyal MRG'de sol temporal lob anterioru, bilateral inferior frontal girus, sağ insüler korteks ve bilateral singulat girus anteriorunda kortiko-subkortikal alanda belirgin T1'de hipointens, T2'de hiperintens sinyal değişimi ve ödem. Sol temporal bölgede glial tarzda kontrastlanma ve ödeme sekonder kortikal sulkuslarda silinme

sonra yanlış negatif sonuçlar saptanabilir. Test negatif olmasına karşın, klinik şüphenin sürdüğü olgularda PCR'in tekrarlanması ve geç dönemde intratekal antikorların araştırılması tanıyı koydurabilir (2, 3).

Literatürde olgumuzdaki gibi PCR negatif olan veya antikor saptanamayan hastalar bildirilmektedir (4-6). Koskiniemi ve ark.ları (7) ensefalitli 516 hastada çoğunluğu semptomların ilk iki haftasında yapılan BOS incelemesinde sadece 38 hastada (%7.4 oranında) HSV-PCR pozitifliği saptamıştır. Bu hastaların 25'inde ise HSV'ye spesifik antikorlar saptanmıştır. Jha ve ark. (8) herpes ensefalitli 34 olgunun %65'inde PCR pozitifliği saptamıştır. PCR negatifliğinin nedenleri arasında BOS'taki virüs miktarının yeterli düzeyde olmaması, hastalık sürecinin derin beyin yapılarında olması, kul-

Resim 5. Yatışının 5. günü kontrastlı kraniyal MRG'de sol temporal lob anterioru, bilateral inferior frontal girus, sağ insüler korteks ve bilateral singulat girus anteriorunda kortiko-subkortikal alanda belirgin T1'de hipointens, T2'de hiperintens sinyal değişimi ve ödem. Sol temporal bölgede glial tarzda kontrastlanma ve ödeme sekonder kortikal sulkuslarda silinme

Resim 7. Yatışının 17. günü T2 ağırlıklı kraniyal MRG'de lezyonlarda ve ödemde hafif regresyon ve kortekste hemoraji olarak yorumlanan T1 hiperintens görünüm

Resim 6. Yatışının 17. günü T2 ağırlıklı kraniyal MRG'de lezyonlarda ve ödemde hafif regresyon ve kortekste hemoraji olarak yorumlanan T1 hiperintens görünüm

Resim 8. Yatışının 30. günü MRG'de sinyal sahasında hafif volüm kaybı ve regresyon

lanılan öncüllerin virüs tipini belirlemede yetersiz kalması gibi nedenler öne sürülmektedir (7). Olgumuzda, BOS klinik gidişin 4. gününde ve antiviral tedavi başlanmadan önce alınmasına rağmen PCR pozitifliği saptanmadı. İlk hafta ve 1. ayda yapılan BOS ve serum incelemesinde özgül antikorlar gözlenmedi.

Herpes ensefalitinde, genellikle glukoz normal, lenfositik pleositoz ($10-200/mm^3$), hafif ve orta düzeyde protein artışı ($0.6-6$ gr/L), eritrosit ve ksantokromi saptanabilir. %5 oranında ise BOS normaldir (1). Oğuz ve ark.'nın (2) iki herpes ensefaliti olgusunda,

BOS bulguları normal olup sadece PCR pozitifliği saptanmıştır. Radyoloji ve klinik bulgular tanıya yardımcı olurken, PCR tanıya ışık tutan yöntem olmuştur. Olgumuzun BOS'unda hafif eritrosit ve protein artışı mevcuttu.

MRG, tanıda en duyarlı radyolojik yöntemdir. Tipik olarak medial temporal ve inferior frontal lob tutulur. Fakat bulgular HSV ensefalitine spesifik değildir. Olgumuzun MRG bulguları da literatürle uyumluydu. Bununla birlikte MRG'nin normal olduğu vakalar da bildirilmektedir (9).

Herpes ensefalitinde periyodik, stereotipik, 2-3 saniyelik düzenli intervallerle ortaya çıkan diken ve yavaş dalga komplekslerinden oluşan özel bir EEG paterni görülür. Bunun yanında nonspesifik yavaşlama da tek bulgu olabilir. Fakat EEG'de sınırlı bilgi sağlar. Bizim olgumuzda da EEG'de jeneralize yavaşlama dışında bir özellik yoktu.

Tedavi edilmeyen vakalarda mortalite %70 iken, erken tedaviyle %92 oranında başarı sağlanır. En etkili ajan intravenöz asiklovirdir (10). Olgumuza yatışının 2. gününde asiklovir başlandı ve 21 günlük tedaviyle sekelsiz iyileşti.

Akhan ve ark.'nın (6) olgusunda, BOS'ta mononükleer pleositoz ve hafif eritrosit saptanmış. PCR'ı negatif, MRG'de bilateral temporal tutulum ve EEG'de periyodik frontotemporal dikenler ve yavaşlama gözlenmiştir. İkinci haftada BOS'ta özgül antikor artışı saptanmamıştır. Erken asiklovir başlanan hastanın hafif amnezi dışında sekelsiz iyileştiği bildirilmiştir. Olgumuz da bu vaka gibi mikrobiyolojik ajanın varlığı kanıtlanamamasına rağmen klinik tablo, MRG ve EEG bulguları, BOS'taki eritrosit varlığı ve asiklovir tedavisine dramatik yanıt alınması PCR negatif olası herpes simpleks ensefaliti tanısını doğrular niteliktedir.

SONUÇ

Tanıda büyük değeri olan PCR pozitifliği saptanmasa da, anamnez, klinik ve radyolojik bulgular herpes ensefalitini düşündürüyorsa tedaviye erken başlanmalıdır.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Kennedy PGE, Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73: 237-8. [CrossRef]
- Avkan Oğuz V, Yapar N, Sezak N, Alp Çavuş S, Kuruüzüm Z, Sayiner A, et al. Two cases of herpes encephalitis with normal cerebrospinal fluid findings. Mikrobiyol Bul 2006; 40: 93-8.
- Cinque P, Cleator GM, Weber T, Monteyne P, Sindic CJ, van Loon AM. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61: 339-45. [CrossRef]
- Shimizu F, Ogasawara J, Koga M, Kimura H, Kawai M, Negoro K, et al. A 61-year-old female who suffered from herpes simplex encephalitis with expanded cerebral lesions on MRI and prolonged clinical course--the diagnostic usefulness of PCR using biopsied brain tissue specimens. Brain Nerve 2008; 60: 1475-80.
- De Tiège X, Rozenberg F, Burlot K, Gaudelus J, Ponsot G, Héron B. Herpes simplex encephalitis: diagnostic problems and late relapse. Dev Med Child Neurol 2006; 48: 60-3.
- Akhan SC, Coşkun F, Mutlu B, Gündes S, Vahaboglu H, Wilke A. A probable case of herpes simplex encephalitis despite negative PCR findings. Infection 2001; 29: 359-61. [CrossRef]
- Koskiniemi M, Piiparinen H, Mannonen L, Rantalaiho T, Vaheri A. Herpes encephalitis is a disease of middle aged and elderly people: polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus in the CSF of 516 patients with encephalitis. The Study Group. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 60: 174-8. [CrossRef]
- Jha S, Patel R, Yadav RK, Kumar V. Clinical spectrum, pitfalls in diagnosis and therapeutic implications in herpes simplex encephalitis. J Assoc Physicians India 2004; 52: 24-6.
- Aktaş A, Odabaşı Z, Gökçil Z, Vural O. Viral ensefalit tanısında EEG'nin önemi: Olgu sunumu. Epilepsi 2003; 9: 38-41.
- Karsen H, Kasım Karahocagil M, Akdeniz H, Ersöz M, Çağaç A, Ekin S. Herpes ensefaliti, tanı, takip ve tedavi: Bir olgu sunumu. Van Tıp Dergisi 2006; 13: 131-3.