Nörolojik Sekelle Sonuçlanan Herpes Ensefaliti: Olgu Sunumu

Herpes Encephalitis Resulting in Neurologic Sequelae: Case Report

Süheyla KÖMÜR¹, Behice KURTARAN¹, Ayşe Seza İNAL¹, Aslıhan CANDEVİR ULU¹, Yeşim TAŞOVA¹, Hasan Salih Zeki AKSU¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Cukurova University, Adana, Turkey

ÖZET

Herpes simpleks virüsü (HSV) sporadik viral ensefalitlerin en yaygın nedenidir. Ateş, bilinç bozukluğu ve fokal nörolojik bulgular HSV ensefalitinin tipik klinik özellikleridir. Tedavi edilmeyen olgularda mortalite oranı yüksektir. Uygun ve zamanında tedavi edilen olgularda bile kalıcı nörolojik sekeller görülebilmektedir. Kesin tanıda altın standart polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda HSV-DNA'nın gösterilmesi olup, bu yöntemin duyarlılık ve özgüllüğü oldukça yüksektir. HSV ensefaliti tanısında beyin manyetik rezonans görüntüleme en iyi görüntüleme yöntemidir. Burada, beş gündür ateş ve şuur bozukluğu yakınmasıyla başvurup kliniğimizde HSV ensefaliti tanısıyla izlenen bir olgu sunulmuştur. BOS'da HSV-PCR pozitif ve serebral manyetik rezonans görüntülemede temporal alanda kanamalar saptanmıştır. Asiklovir tedavisine rağmen hastada kognitif bozukluklar ve polifaji gibi sekel bulgular görülmüştür. Sonuç olarak; HSV ensefalitinde erken tedavi ile mortalite ve morbidite azalabilir. Viral ensefalit düşünülen olgularda aksi ispatlanıncaya kadar HSV ensefaliti düşünülerek asiklovir başlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Herpes, ensefalit, asiklovir

Geliş Tarihi: 20.07.2013 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 24.11.2013 • **Yayınlanma Tarihi:** 07.01.2014

ABSTRACT

Herpes simplex virus (HSV) is the most common viral cause of sporadic encephalitis. Fever, altered consciousness and focal neurologic signs are typical clinical features of HSV encephalitis. Untreated cases have high mortality. Even with appropriate and timely treatment, permanent neurologic sequelae can still be seen. The diagnostic gold standard is the detection of HSV-DNA in the cerebrospinal fluid, and this method has a high specificity and sensitivity. In HSV diagnosis, cerebral magnetic resonance

(MR) is the best radiological examination. In this paper a case with fever and mental confusion for five days who was diagnosed as HSV encephalitis is presented. HSV-polymerase chain reaction (PCR) was positive in the cerebrospinal fluid and cerebral MR revealed hemorrhage in the temporal lobe. Despite acyclovir treatment, sequelae like cognitive disorders and polyphagia were seen. In conclusion, mortality and morbidity of HSV encephalitis can be reduced with early treatment. Acyclovir should be started in patients with suspected HSV encephalitis until proven otherwise.

Key words: Herpes, encephalitis, acyclovir.

Received: 20.07.2013 • **Accepted:** 24.11.2013 • **Published:** 07.01.2014

GİRİŞ

Herpes simpleks virüsü (HSV) akut, sporadik ensefalitlerin en sık etkenidir. Baş ağrısı ve ateş ile seyreden birkaç günlük dönemden sonra epileptik nöbet, kişilik değişikliği, şuur bulanıklığı gibi çeşitli nörolojik bulgularla karakterizedir. Tanıda altın standart beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HSV-DNA'nın gösterilmesidir^[1]. Tedavide asiklovir intravenöz (IV) olarak 30 mg/kg/gün dozunda 21 gün süreyle önerilmektedir. Yeterli klinik yanıt alınamayan olgularda tedavi süresini uzatmanın yararlı olduğu bildirilmektedir^[2]. Ayrıca, mortalite ve morbiditenin önlenmesinde erken tedavi son derece önemlidir^[1-3].

Kliniğimize bir haftadır baş ağrısı ve ateş yakınmasıyla başvuran, asiklovir tedavisine rağmen mental sekel ile sonuçlanan bir olgu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Yirmi altı yaşında kadın hasta ateş, bilinç bozukluğu ve genel durumunda bozulma yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Başvuru tarihinden beş gün önce ateş, kas ağrısı ve şiddetli baş ağrısı olduğu, son üç gündür bilincinde dalgalanma olduğu öğrenildi. Bu şikayetlerle başvurduğu bir klinikte ateş ve ağrısına yönelik semptomatik tedavi verilmişti. Fizik muayenesinde genel durumu kötü, şuuru kapalı ve ense sertliği şüpheli pozitif. Ateşi 39°C, TA 120/70 mmHg olarak ölçüldü. Hastanemizde başvuru anında yapılan tetkiklerde biyokimyasal parametreleri normal sınırlarda, hemogramda lökosit 12.500/mm³ olarak saptandı. Beyin bilgisayarlı tomografi (BT)'de bilateral temporal loblarda güçlkle seçilebilen atenisasyon alanlarının ensefalit ile uyumlu olabileceği düşünüldü. Yapılan lomber ponksiyonda BOS berrak, renksiz görünümde olup, hücre sayısı 120 lökosit/mm³ (%80 lenfosit), protein 53 mg/dL, glukoz 73 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu: 103), laktat normal sınırlarda saptandı. Hastada viral ensefalit düşünüldü. Asiklovir 3 x 10 mg/kg IV

başlandı. Hasta genel durum bozukluğu nedeniyle yoğun bakıma yatırıldı. Takibinde apneleri olması üzerine entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Ateşi dışında vital bulguları stabil seyreden hasta beşinci günde ekstübe edildi. Genel durumunun da düzelmesi üzerine yedinci günde servise alındı. Kan kültürlerinde ve BOS kültüründe üreme olmadı. Sekizinci günde BOS HSV-PCR pozitif olarak bildirildi. Elektroensefalografi (EEG)'de ensefalit lehine yorumlanan periyodik lateralize epileptiform deşarjlar saptandı. Tedaviye rağmen ateş yüksekliği ve şuur bulanıklığı devam etti. Bu nedenle 20. günde lomber ponksiyon tekrarlandı. BOS berrak, renksiz görünümdeydi, hücre saptanmadı. Protein 53 mg/dL, glukoz 73 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu: 82), laktat normal sınırlarda tespit edildi. Bu dönemde çekilen beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de bilateral temporal lob anteriorunda, parahipokampal girusda, insular korteks-te, optik radyasyondan talamusa uzanan, solda daha yaygın, ayrıca solda internal kapsüle de uzanım gösteren kortikal ekspansil sinyak patolojileri ve giral kontrastlanma ve bu alanlarda hemoraji odakları görüldü. Klinik bulgulara gerileme olmaması nedeniyle asiklovir tedavisi 29. güne kadar uzatıldı. Hastanın ateşi yatışının dördüncü haftasında ancak kontrol altına alınamadı ancak bilinç düzeyinde tam düzelme olmadı. Polifaji, entellektüel düzeyde kayıp ve zaman zaman oryantasyon bozukluğu gözlemlendi. Bu durum ensefalite bağlı kalıcı sekel olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

HSV ensefaliti, ateş ve baş ağrısıyla karakterize prodrom dönemini takiben bilinç bulanıklığı, kişilik değişikliği, epileptik nöbet gibi fokal veya generalize nörolojik bozukluklar görülen bir tablodur^[3]. Tedavisiz olgularda mortalite oranı (> %70) çok yüksektir. Asiklovir tedavisiyle mortalite oranı kısmen azalsa da ciddi nörolojik sekeller görülmektedir^[2]. Ancak erken tedavi ile mortalite ve morbiditenin azaldığı gösterilmiştir. Bu

nedenle ensefalit düşünülen olgularda zaman kaybetmeden asiklovir başlanması hayat kurtarıcı olabilir^[1-3]. HSV ensefalitli olgularda yapılan iki büyük çalışmada 30 mg/kg/gün dozunda 10 gün süreyle verilen asiklovirin mortalite ve morbiditeyi anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir^[4,5]. Olgumuz bir haftadır olan baş ağrısı, ateş ve son üç gündür olan bilinç değişikliği nedeniyle getirilmişti. Ensefalit düşünülüp lomber ponksiyon yapılan hastaya yatışında asiklovir 30 mg/kg/gün başlandı.

HSV ensefalitinde BOS bulguları nonspesifiktir. Hafif-orta derecede lenfosit ağırlıklı pleositoz, eritrosit ve protein artışı görülebilir. BOS/serum glukoz oranı genellikle normaldir. Akut dönemde ve tedavinin 1-2. haftasına kadar PCR ile HSV-DNA saptanabilir^[2]. Tebas ve arkadaşlarının çalışmasında PCR duyarlılığı %96, özgüllüğü ise %98 olarak bildirilmiştir^[6]. İlk birkaç günde yalancı PCR negatifliği olabilir. Geç dönemde HSV spesifik antikorların gösterilmesi tanıyı destekler^[3]. Olgumuzda da ilk günde alınan BOS'da HSV-PCR pozitif saptandı. İkinci kez alınan BOS örneğinde ise PCR'nin negatifleştiği görüldü. Ancak her iki BOS incelemesinde de HSV spesifik antikorlar saptanmadı. BOS'daki virüs miktarının yeterli düzeyde olmaması, hastalık sürecinin derin beyin yapılarında olması gibi nedenlerle uygun zamanda alınan örneklerde dahi PCR ve antikor negatifliği görülebileceği bildirilmiştir^[2].

Ensefalit tanısında hızlı nöroradyolojik değerlendirme önemlidir. HSV ensefaliti tanısında MRG BT'den daha üstündür. Domingues ve arkadaşları ensefalit düşünülen 17 olguda MRG ve PCR arasındaki uyumluluğun, BT ve EEG'ye oranla çok daha anlamlı olduğunu göstermişlerdir^[7]. Erken dönemde temporal lobda

ödem gözlenir^[2,7]. Olgumuzda da acil serviste çekilen beyin BT'de temporal alanlarda ödem rapor edildi. Hemen sonrasında çekilen MRG'de ise bilateral temporal lob, insuler kortekste ve talamus posteriorunda kısmen simetrik, ensefalitle uyumlu olduğu düşünülen lezyonlar görüldü (Resim 1). Kliniğinin yavaş düzelmesi ve ateş nedeniyle tekrarlanan beyin MRG'de aynı bölgelerde hemorajik odaklar olduğu rapor edildi (Resim 2). EEG'de ise literatürle uyumlu olarak periyodik lateralize epileptiform deşarjlar mevcuttu.

Klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularıyla kesin tanıya varılan olguda beklenen iyileşmenin görülmesi nedeniyle tedavi süresi uzatıldı. Avrupa Ensefalit Birliği tarafından PCR negatifliği saptanıncaya kadar tedavinin sürdürülmesi önerilmektedir^[8]. Tedavi süresinin yetersiz olması durumunda muhtemelen devam eden inflamatuvar ve immün ilişkili olaylara bağlı relapsların olabileceği bildirilmiştir^[2,8]. Tedavinin uzatıldığı olgularda, 10-14 günlük tedaviye kıyasla, daha iyi prognoz gösterilmiştir^[8]. Hastamızda da 21. günde yapılan BOS'da HSV-PCR negatifliği görüldü ve tedavi dördüncü haftada kesildi.

HSV ensefalitinde mortalite ve morbidite oldukça yüksektir. Hayatta kalan olguların çoğunda (%44-62) nörolojik sekel görülmektedir. Otuz yaşından daha küçük olan, bilinç değişikliği ciddi düzeyde olmayanlarda ve tedavinin erken başlandığı olgularda prognoz daha iyi olduğu rapor edilmektedir. Temporal lobda kanamalar başladıktan sonra başlayan tedavilerin başarı şansının düşük olduğu bildirilmiştir^[1-3]. Hastamızın başvuru anında yapılan serebral MRG'de bilateral temporal loblarda kanamalar görülmüştü.

Resim 1

Bilateral temporal lob, insuler kortekste ve talamus posteriorunda kısmen simetrik ensefalitle uyumlu bulgular.

Resim 2

Bilateral temporal lob, insuler kortekste ve talamus posteriorunda hemorajik alanlar.

Hastamızda uygun doz ve uzun süreli tedaviye rağmen kalıcı nörolojik sekellerin görülmesinin hastanın geç dönemde başvurması ve dolayısıyla gecikmiş tedaviye bağlı olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak, ensefalit düşünülen olgularda aksi ispat edilene kadar HSV ensefalitine yönelik asiklovir tedavisi zaman kaybetmeden başlanmalıdır. Erken tedavi ile mortalite ve nörolojik sekel gelişme oranının anlamlı düzeyde azaldığı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Research* 2006; 71: 141-8.
2. Solomon T, Micheal BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NWS, Hart IJ, Holland M, Easton A, Buckley C, Kneen R, Beeching NJ. Management of suspected viral encephalitis in adults- Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect* 2012; 64: 347-73.
3. Studahl M, Lindquist L, Eriksson BM, Günther G, Bengner M, Rön EF, Fohlman J, Bergström T, Aurelius. Acute Viral Infections of the central nervous system in immunocompetent adults: diagnosis and management. *Drugs* 2013; 73: 131-58.
4. Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K, Burman L, Dahlgvist E, Forkman A, Fryden A, Lövgren K, Norlin K. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 1984; 2: 707-11.
5. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, Schooley RT, Luby JP, Aoki FY, Hanley D, Nahmias AJ, Soong SJ. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 1986; 314: 144-9.
6. 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.
7. Domingues RB, Fink MC, Tsanaclis AM, de Castro CC, Cerri GG, Mayo MS, Lakeman FD. Diagnosis of herpes simplex encephalitis by magnetic resonance imaging and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *N Neurol Sci* 1998; 157: 148-53.
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: 81-97.

Yazışma Adresi /Address for Correspondence

Uzm. Dr. Süheyla KÖMÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Balcalı, Adana-Türkiye

E-posta: skomur@gmail.com