

Herpes Simpleks Virusu Ensefaliti: Bir Olgu Sunumu

Şua Sümer, Nazlım Aktuğ-Demir, Mehmet Balcı, Onur Ural

Özet: Herpes simpleks virusu (HSV), akut, sporadik viral ensefalitlerin en sık tanımlanan etkenidir. Tedavi edilmeyen olgularda mortalite %70'in üzerindedir. HSV ensefaliti tanısında, kullanılan en duyarlı mikrobiyolojik yöntem, beyin-omurilik sıvısında (BOS) polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile HSV-DNA saptanmasıdır. En duyarlı görüntüleme yöntemi ise manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. MRG'de temporal lobda karakteristik leptomeningeal tutulum görülür. Elektroensefalografî (EEG)'de temporal anormallikler hastaların %80'inde saptanır; tanı için değerli olmakla birlikte özgül değildir. Bu yazıda, ateş, baş ağrısı, nöbet geçirme şikayetleri ile başvuran, BOS'ta PZR ile HSV-DNA pozitifliği saptanan, MRG ve EEG bulguları herpes ensefalitini destekleyen, asiklovir tedavisi ile komplikasyonsuz iyileşen bir olgu sunuldu. Ülkemizde yayımlanan ve ulaşılabildiğimiz olgu sunumları gözden geçirildi.

Anahtar Sözcükler: Herpes simpleks virusu, ensefalit, asiklovir.

Summary: Herpes simplex encephalitis. A case report. Herpes simplex virus (HSV) is the most common causative microorganism of acute sporadic viral encephalitis. Without treatment the mortality rate is over 70%. Demonstration of HSV-DNA from cerebrospinal fluid (CSF) by polymerase chain reaction (PCR) is the most sensitive microbiologic method for the diagnosis of HSV encephalitis. The most sensitive radiological method is detection of characteristic leptomeningeal enhancement in temporal lobe on magnetic resonance imaging (MRI). Temporal lobe abnormalities can be demonstrated in 80% of the patients in electroencephalography (EEG). EEG is valuable for diagnosis but not specific. In this report, we present a case of herpes simplex encephalitis, who admitted to our clinic with fever, headache, and seizure. We demonstrated HSV-DNA by PCR from CSF. MRI and EEG findings supported the diagnosis of HSV encephalitis. The patient recovered without complication by the treatment with acyclovir. We reviewed the case reports from our country by implication of this case.

Key Words: Herpes simplex virus, encephalitis, acyclovir.

Giriş

Herpes simpleks virusu (HSV), viral ensefalitler içinde en sık tanımlanan etkidir (1-3). Ensefalit tablosu genellikle latent virusun reaktivasyonuna bağlıdır (1,4). Her yaşta, her mevsimde ve her iki cinsiyette ortaya çıkabilmektedir (3,5,6).

HSV ensefalitinin klinik bulgu ve semptomları nonspesifik olup, birkaç saat veya birkaç gün içinde ortaya çıkabilmektedir. Erken tanı ve tedavi mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltmaktadır (3-9).

HSV ensefaliti tanısında kullanılan altın standard yöntem, beyin biyopsisinde HSV izolasyonu ve/veya HSV antijenlerinin gösterilmesidir. Fakat beyin biyopsisi invazif bir işlem olduğu için tercih edilmemektedir (1,5). Tanıda kullanılan en duyarlı mikrobiyolojik yöntem, beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nda polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile HSV-DNA saptanmasıdır. En duyarlı görüntüleme yöntemi ise manyetik rezonans görüntüleme (MRG) temporal lobda karakteristik leptomeningeal tutulumun gösterilmesidir (1,8,10). Elektroensefalografide (EEG) temporal anormallikler hastaların %80'inde görülür. EEG bulguları tanı için değerli olmakla birlikte özgül değildir (2,4,5).

Bu yazıda; ateş, baş ağrısı, nöbet geçirme şikayetleri ile başvuran, BOS'ta PZR ile HSV-DNA pozitifliği saptanan,

MRG ve EEG bulguları herpes ensefalitini destekleyen, asiklovir tedavisi ile komplikasyonsuz iyileşen bir olgu sunuldu. Ülkemizde yayımlanan ve ulaşılabildiğimiz olgu sunumları gözden geçirildi.

Olgu

Bir hafta önce başlayan ateş, baş ağrısı, bulantı ve epileptik nöbet geçirme şikayetleri ile başvurduğu hastanede BOS bulgularına göre menenjit tanısıyla seftriakson 4 gr/gün tedavisi başlanan, 3 günlük tedaviye rağmen genel durumunun bozulması üzerine üniversitemize sevk edilen 30 yaşında bayan hasta kliniğimize yatırıldı.

Öz ve soygeçmişinde özellik olmayan hastanın fizik muayenesinde; ateş 37.8°C, nabız 86/dakika, tansiyon arteriyel 120/70 mmHg idi. Genel durumu orta, şuuru açık, uykuya meyilli, orofarinks ve tonsilleri hiperemikti. Hastanın, sinir sistemi muayenesinde ense sertliği negatif, Kernig bulgusu pozitif, Brudzinski bulgusu negatif, derin tendon refleksleri normal, Babinski refleksi iki yanlı negatif olarak saptandı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Laboratuvar incelemelerinde; lökosit sayısı: 9100/mm³ (4000-10 000/mm³) idi. Periferik yaymada %57 PMNL, %6 çomak, %27 lenfosit, %10 monosit saptandı. Hemogloblin, hematokrit, trombosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve biyokimyasal parametreleri normaldi. C-reaktif protein 17.2 mg/l (0-5 mg/l) olarak tespit edildi. Elektrokardiyogramında ve PA-AC grafisinde bir patoloji saptanmadı.

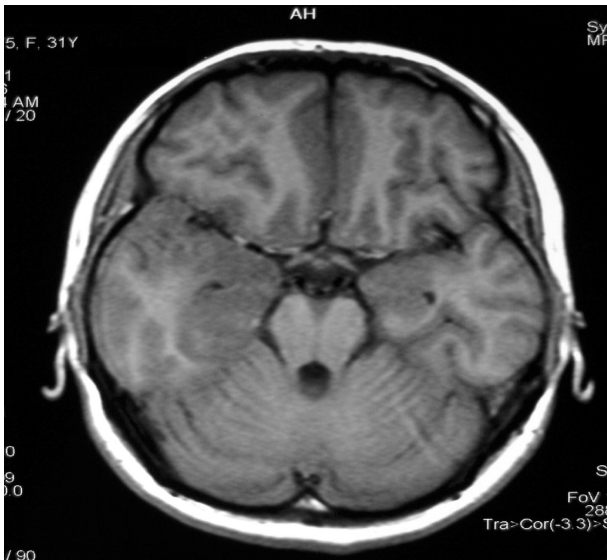


Resim 1. Olgunun EEG'sinde yaygın zemin düzensizliği ve fokal aktivite bozukluğu.

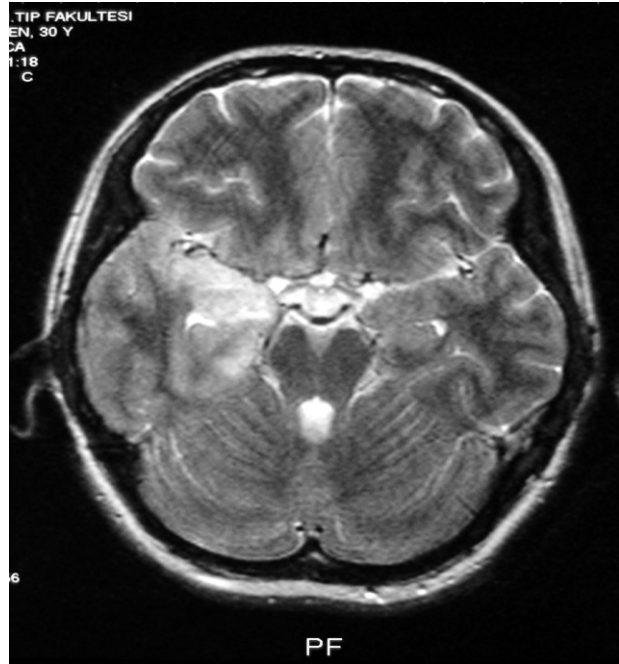
Lomber ponksiyonla alınan BOS bulanık görünümdeydi; basıncı hafif artmıştı. BOS mikroskopisinde 1045 hücre/mm³, %100 lenfosit saptandı. BOS biyokimyasında; protein 47 mg/dl (20-45 mg/dl), glikoz 66 mg/dl (eşzamanlı kan glikozu 94 mg/dl), klorür 125 mEq/lt olarak tespit edildi. BOS'un Gram ve Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyamasında mikroorganizma görülmüdü. Hastanın tedavisi meropenem 6 gr/gün ve asiklovir 30 mg/kg/gün olarak değiştirildi. Alınan BOS örneğinin kültüründe üreme olmadı, *Brucella* aglütinasyon testi negatifti. BOS ayrıca Löwenstein-Jensen besiyerine ekildi ve PZR ile HSV tip 1/2 DNA araştırılmak üzere gönderildi. EEG ve MRG planlandı.

EEG'de, yaygın hafif zemin düzensizliği, sağ frontotemporoantral bölgede teta frekanslı yavaş dalgalarla, düşük amplitüdü keskin dalgaların karışımından oluşan fokal paroksizmal aktivite bozukluğu izlendi (Resim 1).

Kraniyal MRG'de sağ temporal lob medialde insular kortekse ve capsula externa'ya uzanan alanda korteksi ve sub-



Resim 2. Sağ temporal lob T1A'da yaygın izointens lezyon.



Resim 3. Sağ temporal lob T2A'da yaygın hiperintens lezyon.

kortikal alanı tutan T1A'da izointens, T2A'da hiperintens lezyon alanları görüldü. Bu alanlarda kontrast madde tutulumu mevcuttu. Sağ temporal bölgede herpes encefaliti ile uyumlu olabilecek sinyal değişiklikleri izlendi (Resim 2 ve 3).

Tedavinin ilk haftasında BOS'ta PZR ile HSV tip 1 DNA düzeyi 47 300 kopya/ml tespit edilmesi üzerine meropenem tedavisi kesildi. Asiklovir tedavisine devam edildi. Tedavinin 5. gününde ateşi düşen, komplikasyonsuz olarak izlenen hastanın asiklovir tedavisi 21 gün tamamlandı. Tedavi sonunda yapılan kontrol LP'sinde BOS bulgularının tamamen düzeldiği gözlemlendi. Hastanın bir yıl sonraki kontrolü normaldi.

İrdeleme

HSV, akut, sporadik viral encefalitlerin en sık tanımlanan etkenidir (1,3,8). Amerika Birleşik Devletleri'nde, sporadik viral encefalitler içinde HSV encefalitinin görülme oranı %10-20 olarak bildirilmiştir (1,4,8,11). Rantalaiho ve arkadaşları (12)'nin yaptıkları bir çalışmada, 1967-1991 yılları arasında izlenen 322 erişkin encefalitinde en sık etkenin HSV olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde olgu sunumları mevcut olmakla birlikte, HSV encefalitinin görülme sıklığı, mortalitesi ve morbiditesi hakkında yeterli veri yoktur (4-10,13-15) (Tablo 1).

HSV, vücuda orofaringeal mukoza, konjunktiva ve hasarlanmış deri yoluyla girer (1,8,9). HSV encefaliti, virusun hematojen yolla veya trigeminal ve olfaktor sinirler yoluyla santral sinir sistemine ulaşması sonucu oluşur. Bu klinik tablo çocuklarda ve genç erişkinlerde genellikle primer hastalığa bağlı gelişirken, yetişkinlerde çoğunlukla reküran HSV infeksiyonu sonrası, latent virusun periferik nöronlardan beyine retrograd yayılımı ile gelişir (1).

HSV encefalitli olguların %95'inin etkeni HSV subtip 1 iken, yenidoğanlarda %80-90 oranında HSV subtip 2 etken-

Tablo 1. Ülkemizdeki Herpes Ensefaliti Olgu Sunumları

	Yaş	Cinsiyet	Tanı Yöntemi	Tedavi	Prognoz
Alp <i>et al.</i> (4), 2005	43	E	PZR,MRG, EEG	Asiklovir	20.gün eksitus
Arıbaş ve Türk (5), 1996	20	E	MRG, EEG	Asiklovir	Sekel yok
Arınç <i>et al.</i> (6), 2001	45	K	MRG, anti-HSV-1 IgM	Asiklovir	Sekel yok
Mete <i>et al.</i> (7), 2003	37 (Olgu 1)	E	PZR, MRG	Asiklovir	Sekel var
	30 (Olgu 2)	E	PZR, MRG	Asiklovir	30.gün eksitus
Eren <i>et al.</i> (8), 2005	32	E	PZR, MRG, EEG	Asiklovir	Sekel yok
Karsen <i>et al.</i> (9), 2006	26	E	PZR, MRG, EEG	Asiklovir	Sekel var
Zeytinoğlu <i>et al.</i> (10), 2000	43 (Olgu 1)	K	PZR, MRG	Asiklovir	Bilinmiyor
	39 (Olgu 2)	K	PZR, MRG	Asiklovir	Bilinmiyor
	74 (Olgu 3)	K	PZR, MRG	Asiklovir	Bilinmiyor
	46 (Olgu 4)	K	PZR, MRG	Asiklovir	Bilinmiyor
Yüksel <i>et al.</i> (13), 2005	18	K	MRG, antiHSV-1 IgM	Belirtilmemiş	Takip yok
Aydın ve Aydın (14), 2001	31	E	MRG, EEG	Belirtilmemiş	Sekel var
Değirmenci <i>et al.</i> (15), 2005	45	K	Beyin biyopsisi	Asiklovir	Sekel var

dir (1,9). Her mevsimde, her yaşta ve her iki cinsiyette ortaya çıkabilir. Hastalığın yaş dağılımında genellikle 5-30 yaş ve 50 yaş üzerinde olmak üzere bifazik seyir görülmektedir (1,8). 30 yaşındaki olgumuzda, HSV subtip 1 etken olarak saptandı.

HSV ensefalitinde klinik bulgular halsizlik, ateş ve baş ağrısından oluşan 2-3 günlük bir prodrom dönemi ile başlar. Psikotik davranış bozuklukları, epileptik nöbetler, hemipleji, konuşma bozuklukları, amnezi, stupor ve komaya kadar ilerleyebilen ağır nörolojik tablo görülebilir (1-4,6,8,9,13). Olgumuzda ateş, baş ağrısı ve bulantı şikayetleri ile seyreden bir prodrom döneminin ardından gelişen epileptik nöbet ve şuur bulanıklığı mevcuttu.

Herpes ensefalitinde klinik bulgular gibi laboratuvar bulguları da özgül değildir. BOS'ta basınç genellikle yükselmiştir, lenfositik pleositoz ve protein artışı görülür. Erken dönemde BOS'ta polimorf nüveli lökosit artışı izlenebilir. HSV hemorajik ensefalite neden olduğu için BOS'ta genellikle ertrosit görülür ve bu durum tanıya yardımcıdır (1-3). Olgumuzun LP'sinde BOS bulanık görünümde, basınç hafif artmıştı. BOS'un mikroskopik incelemesinde 1045 hücre/mm³ (%100 lenfosit) mevcuttu. BOS proteini hafif artmış ve BOS glikozu normal olarak saptandı.

HSV ensefaliti tanısında kullanılan altın standard yöntem olan beyin biyopsisinde HSV izolasyonu ve/veya HSV antijenlerinin gösterilmesi invazif bir işlem olması nedeni ile artık kullanılmamaktadır (1,5). Virusun hücre kültürlerinde üretilme oranı ise %5'in altındadır. Anti-HSV antikoları ise genellikle semptomlar geliştikten 1-3 hafta sonra pozitifleşir, dolayısıyla sadece geriye dönük tanıya yardımcıdır. Günümüzde HSV ensefaliti tanısında kullanılan altın standard yöntem, BOS'ta PZR ile HSV-DNA'nın gösterilmesidir. Moleküler yöntemlerin herpes ensefalitinin tanısında özgüllüğü %94-100, duyarlılığı %98 olarak bildirilmektedir. BOS'ta HSV-DNA PZR ile semptomların başlangıcından 24 saat sonra tespit edilmeye başlanır ve tedavi başlangıcından bir hafta sonraya kadar saptanabilir (8,9). Olgumuza kliniğimize yatışının ilk gününde (semptomların başlangıcından 7 gün

sonra) alınan BOS örneğinde, PZR ile HSV-DNA pozitif olarak saptandı.

Herpes ensefaliti tanısına yardımcı diğer yöntemler arasında MRG yöntemi ve EEG bulunmaktadır. MRG, herpes ensefaliti düşünülen olgularda ilk planda seçilmesi gereken görüntüleme yöntemidir. HSV ensefalitinde karakteristik olarak temporal lobda fokal hemorajik nekroz meydana gelir. Bu bulgu diğer ensefalitlerden ayırımında kullanılır (1,4,8,9,11,12). Herpes ensefalitinde temporal lob genellikle ünilateral tutulur ve bazal gangliyonlar korunmuştur. Hemoraji sıklıkla postmortem izlenen bir bulgu olduğu için görüntüleme yöntemleri ile saptanamayabilir (1,11,12). Görüntüleme yönteminde klasik bulgular temporal ve inferior frontal loblarda kortikal ve subkortikal seviyede artmış sinyal değişiklikleridir. Bu değişiklikler, semptomlar başladıktan 48 saat sonra MRG ile saptanabilirken, bilgisayarlı tomografide (BT) 3-5 gün sonra izlenebilmektedir (1,9). Olgumuzun yatışının 3. günü çekilen kraniyal MRG'de, sağ temporal lob mediyalde insular kortekse ve capsula externa'ya uzanan alanda korteksi ve subkortikal alanı tutan T1A'da izointens, T2A'da hiperintens lezyon alanı görüldü. Bu alanlarda kontrast madde tutulumu mevcuttu. Sağ temporal bölgede herpes ensefaliti ile uyumlu olabilecek sinyal değişiklikleri izlendi.

Herpes ensefaliti olgularının %80'inde temporal lobda fokal anormallikler saptanır. En karakteristik bulgu, tek taraflı paroksizmal lateral epileptiform değişiklikler olmasına rağmen difüz, fokal veya keskin dalgalar gözlenebilir (2,4,5). Olgumuzda EEG'de yaygın hafif zemin düzensizliği, sağ frontotemporosantral bölgede teta frekanslı yavaş dalgalarla, düşük amplitüdü keskin dalgaların karışımından oluşan fokal paroksizmal aktivite bozukluğu izlendi.

Tedavi edilmeyen herpes ensefaliti olgularında mortalite oranı %70'in üzerindedir. Erken tedavi ile mortalite ve nörolojik sekel gelişme oranı anlamlı düzeyde azalmaktadır (4,5,8). Tedavide en etkili ajan asiklovirdir. Herpes ensefaliti tedavisinde en iyi seçenek, asiklovirin intravenöz olarak 30 mg/kg/gün (3 eşit dozda) 21 gün süreyle kullanımıdır (1-3,5,7-9,11). Olgumuza intravenöz asiklovir tedavisi 30

mg/kg/gün (3 eşit dozda) başlandı. BOS örneğinde HSV-DNA'nın pozitif saptanması üzerine, tedavisi 21 güne tamamladı. Olgu komplikasyonsuz olarak iyileşti.

Sonuç olarak bu olgu sunumuyla nadir görülen, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalık olan, herpes ensefalitinde erken tanı ve tedavinin önemini, ülkemizde yayımlanan olgu sunumlarını gözden geçirerek vurgulamak istedik.

Kaynaklar

1. Corey L. Herpes simplex virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:1762-80
2. Serter D. Herpes simplex viruslar. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 1176-86
3. Durmaz-Çetin B, Hasman H. Herpes ensefalitleri. *Klimik Derg* 2004;17(2): 68-71
4. Alp E, Yıldız O, Gökahmetoğlu S, Coşkun R, Köşklü A, Aygen B. Herpes ensefalitinin erken tanısında moleküler ve görüntüleme yöntemlerinin önemi: bir olgu sunumu. *Flora* 2005; 10: 145-7
5. Arıbaş E, Türk Ü. Herpes simpleks virus ensefaliti: bir olgu sunumu. *Flora* 1996; 2: 123-6
6. Arınç S, Özgüneş N, Aydın Şen Ö, Yeşilkaya G. Herpes ensefaliti. *Göztepe Tıp Derg* 2001;16:169-70
7. Mete B, Hakkı E, Özaras R, et al. Herpes ensefaliti: 2 olgu sunumu. *Flora* 2003; 8: 232-6
8. Eren SS, Öztoprak N, Çevik MA, et al. Herpes simpleks ensefaliti: olgu sunumu. *Flora* 2005; 10: 148-50
9. Karsen H, Karahocagil MK, Akdeniz H, Ersöz M, Çağaç A, Ekin S. Herpes ensefaliti, tanı takip ve tedavi: bir olgu sunumu. *Van Tıp Derg* 2006; 13(4): 131-3
10. Zeytinoğlu A, Altuğlu İ, Sayiner A, et al. Herpes ensefalitinin beyin omurilik sıvısı örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu ile tanısı. *Flora* 2000; 5:179-82
11. Crumpacker CS, Gonzalez RG. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 26-2003: a 50 year old Colombian man with fever and seizures. *N Engl J Med* 2003; 349(8): 789-96
12. Rantalaiho T, Färkkilä M, Vaheri A, Koskiniemi M. Acute encephalitis from 1967 to 1991. *J Neurol Sci* 2001; 184(2): 169-77
13. Yüksel M, Dokuzoğuz B, Gül B, et al. Atipik seyirli viral ensefalit (olgu sunumu). *Türk Nöroşir Derg* 1996; 6: 39-41
14. Aydın N, Aydın MD. Herpes ensefalitinin uzun dönemdeki kognitif bulguları ve okskarbazepin tedavisine cevap. *Yeni Symposium* 2001; 39(3): 151-4
15. Değirmenci E, Bir F, Bir LS, et al. Santral sinir sistemi indeksiyonları ve diagnostik beyin biyopsisi. *Türk Klin J Med Sci* 2005; 25: 858-61
16. Sauerbrei A, Wutzler P. Laboratory diagnosis of central nervous system infections caused by herpes viruses. *J Clin Virol* 2002; 25(Suppl 1): 45-51
17. 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(4): 857-63
18. Dorsky DI, Crumpacker CS. Drugs five years later: acyclovir. *Ann Intern Med* 1987; 107(6): 859-74
19. Whitley RJ, Gnann JW. Acyclovir: a decade later. *N Engl J Med* 1992; 327(11): 782-9