

Herpes Ensefalitleri

Birsen Durmaz Çetin, Hatice Hasman

Giriş

Ensefalitler beyin parankiminin akut bir infeksiyonu olup, klinik olarak yüksek ateş, baş ağrısı ve bilinç düzeyindeki değişiklikler ile karakterizedir. Ayrıca nörolojik defisitler, fokal ya da jeneralize nöbetler de ortaya çıkabilir. Ensefalitlerin majör nedeni herpes simpleks virusu (HSV) tip 1, yeni doğanlarda HSV tip 2, ayrıca arthropod kökenli LaCrosse virüsü, St. Louis ensefaliti virüsü, Japon B ensefaliti virüsleridir. Bir riketsiyal infeksiyon olan Kayalık Dağlar benekli ateşi de ensefalite neden olabilir. Organ transplantasyonu, edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS) ve kronik hastalık gibi immün yetmezlik durumlarında ise etkenler, HSV tip 1, sitomegalovirus (CMV), varisella-zoster virüsü (VZV), Epstein-Barr virüsü (EBV), human herpes virus tip 6 (HHV-6) ve enteroviruslardır (1).

Postinfeksiyöz veya postvaksinal ensefalomyelit ise solunum yolu infeksiyonu ya da aşılama sonrasında ortaya çıkan, beyin, optik sinir ve omuriliğin akut inflamatuvar ve demyelinizan bir hastalığıdır. Akut bir infeksiyondan çok, bir otoimmün hastalık olarak kabul edilir. Merkezi sinir sisteminde yaygın demyelinizan alanlar şeklinde gözlenir (1,2).

HSV infeksiyonları, ilk kez Hipokrat'ın lezyonları tanımlamak için İngilizce'de "creep" ya da "crawl" yani yavaş ve derinden hareket etme anlamına gelen "herpes" sözcüğünü kullanması ile kayıtlara geçmiştir (1).

Etyoloji

Etken herpesvirus grubundan, büyük (150-250 nm boyunda), zarflı, lineer çift sarmallı bir DNA virusudur. Dış zarf, tegüment (protein tabaka), nükleokapsid ve protein ile viral genomu kapsayan çekirdek yapılarından oluşur. Tegüment proteinlerinden biri olan "transinducing" faktör (Vmw65) infeksiyonun latent veya litik olmasıyla ilişkilidir. Zarf glikoproteinlerine karşı oluşan antikorlar reseptörlere bağlanma düzeyinde virus ile yarışarak infektivitesini nötralize ederler. Dış zarf virüsle infekte hücrenin nükleer membranından köken alır ve üzerinde dikensi çıkıntılar mevcuttur, kapsid ve üzerindeki bu alt birimler antijenik özelliktedir ve T ile B lenfosit yanıtı oluştururlar (3).

HSV dış ortama dayanıksızdır. -70°C de aylarca yaşayabilir; sıvı ortamda 4°C'de 48 saat canlı kalır; nemsiz ortamlarda da inaktive olur; eter, fenol, formaline duyarlıdır (3).

Epidemiyoloji

HSV ensefaliti (HSVE), herpetik infeksiyonların nadir bir komplikasyonu olmakla beraber, akut sporadik ensefalitlerin en sık olanı ve en fatal seyredenidir. Bir yıl içindeki insidansı

1/250 000 - 1/500 000 olarak bildirilmiştir. % 95 olguda HSV tip1 etkindir. Mevsimsel değişkenlik göstermez, her yaş ve cinste görülebilir. Virus çevreye infekte aerosoller ve tükürük ile yayılır (2-4). İnsandan insana bulaşta rezervuar, boğaz taşıyıcısı olan kişilerdir. Bulaşma duyarlı kişilerin oral, oküler, genital, anal mukoza, solunum yolu ve kan dolaşımına etkenin direkt inokülasyonu ile olur. Sağlam deriden geçiş yoktur. Erişkinlerin % 70-90'ında viral antikorlar pozitifdir (1,2).

Patogenez

HSV replikasyonu düzenli ve çok basamaklı bir süreçtir. Tüm herpesviruslar girdikleri konakta uzun süreli latent infeksiyonları indüklerler. Bu süreç tam olarak tanımlanamamakla birlikte her herpesvirus latansının çok spesifik hücre tiplerinde ortaya çıktığı bilinmektedir. Genomları ekstrakromozomal olarak taşınır. HSV 1, HSV 2 ve VZV için bu hücreler duysal sinir gangliyonlarıdır (2). HSV infeksiyonlarında nükleusun amitotik bölünmesi ile çok çekirdekli dev hücreler oluşur. İçlerinde, yeni sentezlenen DNA kitlelerinin oluşturduğu Cowdry tip A adlı intranükleer inklüzyon cisimcikleri gözlenir. Ensefalitte nöronlarda nekroz ve nörofaji görülür, gliyal nodüller oluşur. Parankimde mononükleer hücrelerin çoğunlukta olduğu inflamasyon özellikle perivasküler alandadır. Ayrıca oluşan doku hasarından konağın bağışık yanıtı da sorumludur (3).

HSV'nin yayılımında antikor düzeyleri bir kriter olmayıp, daha çok hücreden hücreye füzyon yoluyla yayılım gözlenir. Ayrıca antikora bağlı sitotoksiste, infekte hücrelerin yok edilmesinde önemlidir (3).

Yapılan deneysel bir çalışmada HSV-1'in hipotalamik-hipofizer adrenokortikal aksı, beyindeki IL-1 ve PG-E2 üretimini viral replikasyondan bağımsız olarak indüklediği ve yüksek ateş, motor hiperaktivite ve saldırgan davranış belirtilerinin ortaya çıkmasında etken olduğu gösterilmiştir (5).

Klinik Tablo

Primer HSV infeksiyonu ve ilk viral replikasyon genellikle orofaringeal mukozada ortaya çıkar ve sıklıkla asemptomatiktir. Semptomatik hastalık ise yanak ve dişeti mukozadaki lezyonlara bağlı olarak ortaya çıkan yüksek ateş, ağrı ve çiğneme güçlüğü ile karakterize olup, 2-3 hafta sürer. Primer HSVE ise ya virüsün intranazal inokülasyonu ile olfaktor traktus ve nükleusa direkt invazyonu ve oradan da temporofrontal bölgeye yayılması ile ya da virüsün oral kavitedeki primer bir infeksiyondan trigeminal sinir boyunca yayılması sonucu ortaya çıkar. Yayılım transnöral ve retrograd yolla olur. Trigeminal gangliyonuna taşınan virus genellikle burada latent olarak kalır. Ancak reaktivasyon ve viral replikasyon olduğunda temporal korteks ve limbik sistemi tutan viral ensefalit tablosu gelişir. HSV tip 1 ensefaliti yaklaşık 1/3 olguda primer infeksiyon sü-

Tablo 1. HSVE'de BOS Bulgularına Göre Ayırıcı Tanı Yaklaşımı

BOS	HSV Tip1	Bakteriyel Menenjit	Tüberküloz Menenjit	Fungal Menenjit
Basınç	>180 mmH ₂ O	>180 mmH ₂ O	>180 mmH ₂ O	>180 mmH ₂ O
Renk/Görünüm	Ksantokromik olabilir	Bulanık	Renksiz-Ksantokromik	Renksiz-Ksantokromik
Hücre sayısı/mm ³	10-2000	1000-5000	<500 (nadiren 1000)	40-400
Hakim hücre tipi	Lenfosit	Nötrofil	Lenfosit	Lenfosit
Eritrosit/mm ³	Sıklıkla (+) 1/2 olguda 500/mm ³	Travmatize edilmedikçe yok	Travmatize edilmedikçe yok	Travmatize edilmedikçe yok
Glikoz (mg/dl)	Normal-düşük	< 40	< 40	< 40
Glikoz BOS/serum	Normal (> 0.6) ya da düşük	< 0.31	< 0.31	< 0.31
Protein (mg/dl)	> 50 (7-755)	> 50 (100-500)	100-500	100-500
Boyali preparat	(-)	Gram boyaması % 70-90 (+)	ARB boyaması %10-40 (+) 4 kez inceleme ile %90 (+)	Çini mürekkebi (+)
Kültür	(-)	% 70-85 (+)	(+)	(+)
Diğer			Adenozin deaminaz artar	

resince; % 70'lik diğer kısımda ise trigeminal gangliyondaki latent infeksiyonun reaktivasyonu sonucunda ortaya çıkar (1). Bilateral, asimetrik temporal lob inflamasyonu temel bulgudur; intraserebral amigdalooid nükleus, hipokampus ve insula bölgeleri sıklıkla tutulur (6).

HSVE'nin erken semptom ve bulguları genellikle nonspesifik olup başlıca prezantasyon bulgularının yüksek ateş (% 89), baş ağrısı (% 78), bilinç değişikliği (% 96), kişilik değişiklikleri (% 61), epileptik nöbetler (% 38), disfazi (% 51), hemiparezi (% 36), papilla ödemi (% 14) olduğu ve meningeal iritasyon bulgularının belirgin olmadığı bildirilmiştir. Semptomlar sıklıkla 2-3 haftada maksimal düzeye ulaşır (1,4). İmmünokompromize hastalarda tabloya aktif mükokutanöz HSV infeksiyonu eşlik edebilir; ancak bu durum immünokompetan olgularda nadiren gözlenmektedir (1).

İmmünoşüpresyon, kraniyal sinirlerdeki latent HSV infeksiyonlarının reaktivasyon riskini artırmaktadır. Hayvan modellerinde immünoşüpresif ajanların HSVE'yi tetiklediği gösterilmiştir. AIDS'li olgularda HSV tip 1, beyin sapı ve limbik sistem ensefalitinde asıl etken olarak tanımlanmıştır. İlerlemiş AIDS'te klasik nekrotizan ensefalite neden olan immün reaksiyon gözlenmeyebilir. Bu olgulardaki HSVE ile birlikte bulunan ikinci en sık ensefalit etkeni CMV'dir. Bir seride HSV ensefaliti olan AIDS'li 11 olgudan 9'unda (% 82) CMV ensefaliti saptanmıştır (1). İntrakraniyal cerrahi operasyonlar sırasında HSVE'de reaktivasyon riskine karşı uyanık olunması gerektiği üzerinde durulmuş ve bu olgularda pre-, peri- ve postoperatif asiklovir tedavisi önerilmiştir (7). Ayrıca HSVE geçiren olgularda steroid tedavisinin bilateral nekrotizan herpetik retinopati gelişimini tetikleyebildiği vurgulanmıştır (8).

Yenidoğan ensefalitlerinin büyük çoğunluğunda HSV tip 2 etkindir. Primer maternal genital HSV infeksiyonları fetus için reküran olanlardan daha büyük bir risk oluşturur. Primer maternal infeksiyonda risk %30-50; reküran infeksiyonda ise < % 3'tür. Fetal infeksiyon nadiren in utero olarak ortaya çıkar (1).

Tanı

Ensefalit herpetik infeksiyonların az rastlanan bir komplikasyonudur. Erken tedavi ile viral replikasyonun engellenmediği durumlarda, hayatta kalanlarda ağır ve çok sayıda nörolojik sekel kaldığı bilinmektedir. Bu yüzden erken tanının önemi büyüktür. Tanı klinik bulgular eşliğinde manyetik rezonans (MR), elektroensefalografi (EEG) ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ile konulur. Ancak normal BOS ve radyoloji bulgularının varlığında bile HSVE tanısının dışlanamayacağı da bildirilmiştir (2,9).

Hastalığın erken tanısı ve izlenmesinde kraniyal MR yönteminin duyarlı ve özgül olduğu ve MR'da gözlenen kraniyal tutulumun şiddetinin klinik bulguların şiddeti ile uyumlu bulunduğu bildirilmiştir (10). HSVE'de MR'ın karakteristik bulgusu mediyal ve insulayı da kapsayan inferior temporal loblardaki hiperintens alanlar olup, bu karakteristik tutulumun frontal ve pariyetal loblara da yayılabileceği, ayrıca bilateral temporal lob tutulumunun tanıda patognomonik olduğu bildirilmiştir. Ancak bazı durumlarda erken dönemde MR bulguları normal olabilmektedir (1,11,12).

HSVE'de EEG paterni tipik olup, periyodik, art arda gelen yavaş ve keskin dalga kompleksleri şeklinde ortaya çıkmaktadır; olguların 2/3'sinde ünilateral veya bilateral olarak ve sıklıkla hastalığın 2.-15. günleri arasında gözlemlendiği bildirilmiştir (1).

HSVE'nin tanısında BOS incelemesi diğer bir yöntemdir (Tablo 1).

BOS incelemesinde artmış basınç, 10-2 000/mm³ hücre sayısı, lenfosit pleositoz, protein konsantrasyonunda artış, normal veya hafif düşmüş glikoz konsantrasyonları ve ksantokromi görülebilir (1,2). Erken hemorajik ensefalite yol açtığından, BOS'ta sıklıkla eritrosit görülür ve tanıda yardımcı bir bulgudur (6). HSVE'de erken dönemde BOS'ta polimorfonükleer lökosit (PNL) hakimiyeti olabilir (2).

Virus izolasyonu için en sık tercih edilen yöntem, hücre kültürüne ekimdir. Ancak HSV tip 1'in BOS viral kültürleri

sıklıkla negatif bulunmaktadır (2,3). BOS'taki HSV-DNA miktarı prognoz ve sonuç ile ilişkili görülmektedir (4). Antijen arama yöntemlerinden PCR ile BOS'ta nükleik asid saptanması ensefalit tanısında önemlidir. Sıklıkla çok küçük miktardaki DNA'yı bile saptama olanağı vardır. HSVE'de tanının zor olması bu yöntemle olan ilgiyi artırmıştır. HSV-DNA için negatif bir PCR sonucu ya örnekte virusun olmadığını ya da inhibitör aktivitenin varlığını gösterir. Yalancı negatif sonuç semptomların ortaya çıkışının ilk 24-48 saatinde veya semptomlardan 10 gün-2 hafta sonra gözlenebilir. Ayrıca BOS'taki eritrositler de, viral DNA 20 000 kopya olsa bile PCR reaksiyonunu inhibe ederler ve yalancı negatif sonuçlar ortaya çıkabilir. HSVE'li olgularda semptomların başlangıcından sonraki 10 gün içinde biriktirilen BOS'larda PCR ile pozitiflik oranı % 100, 11-20. günlerde alınan BOS'larda aynı oran % 30, 21-40. günlerde ise % 19 saptanmıştır (1-3). Zeytinoglu ve arkadaşları (13)'ün yaptığı çalışmada BOS'da PCR ile HSV tip1 sonuçlarının pozitiflik oranı % 19.5 olarak bildirilmiştir. Mitchel ve arkadaşları (14) ise aynı oranı % 7 olarak bulmuştur (14). İmmünope- reksidaz yöntemi ile HSV antijenlerinin gösterilmesi de tanıda spesifiktir. Viral partiküller % 50 olguda elektron mikroskop ile gösterilebilir (3).

BOS'ta HSV antikorlarının saptanması, HSV ensefalitinin tanısında kullanılan diğer bir yöntemdir. HSV'ye özgü IgM ve IgG tipinde antikorlar immünolojik yöntemlerle ölçülebilir. Ancak bu yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. HSV antikorları BOS'ta hastalığın başlangıcından sonraki 8-12 güne kadar gözlenmez ve belirgin olarak enfeksiyonun 2-4 haftası süresince artar. 2. ve 3. kez yineleyen enfeksiyonlarda antikor düzeyinde bir miktar artış olursa da, sonraki enfeksiyonlarda artış olmaz ve antikor varlığı belli düzeylerde yaşam boyu sürer. Primer enfeksiyonda akut ve konvelasan dönem serumlar arasındaki 4 kat titre artışı tanı koydurucudur. Erişkinlerde alınan tek serum örneğinin tanı değeri yoktur; erişkinde her zaman ölçülebilecek antikor düzeyleri vardır. Yine erişkinde HSV IgM'nin de primer ve yineleyen enfeksiyonların ayırımında önemi yoktur. Oluşan antikorlar nötralizasyon, kompleman birleşmesi reaksiyonu, hemaglutinasyon, indirekt immüno- floresans, "radioimmunoassay" ve ELISA ile araştırılabilir (2,3).

Beyin biyopsisi HSVE' nin tanısında %96 sensitif, % 100 spesifiktir; fakat BOS anomalilerinin atipik, BOS PCR ve antikor testlerinin negatif olduğu, ayrıca MR ile EEG bulgularının nonspesifik olduğu durumlar dışında indike değildir (1). HSVE şüpheli olgularda beyin biyopsisi ile doğrulanan HSVE oranının % 45 olduğu bildirilmiştir (15).

HSV ensefalitleri akut bakteriyel, tüberküloz, diğer viral, fungal menenjitlerden, beyin apseleri, serebrovasküler olay ve beyin tümörlerinden ayırt edilmelidir (1).

Tedavi ve Prognoz

HSVE'de erken tedavi zorunludur. Tedavide 14-21 gün boyunca her 8 saatte bir 10-15 mg/kg dozunda asiklovir önerilmektedir (16). İlaç güvenli olmakla birlikte renal yetmezliği olan olgularda doz ayarlaması yapılmalı, renal testler iyi izlenmelidir (1). İV kullanıldığında kristalize olarak geçici renal yetmezliğe yol açabilmektedir. Uygulama yavaş ve bol sıvı eşliğinde olmalıdır. Etkinliği için ilacın infekte hücrelerde viral timidin kinaz ile fosforilasyonu gereklidir ve viral DNA poli-

merazı inhibe ederek etki eder; konak hücresine çok az toksiktir. Plazma düzeyinin % 30-50'si BOS'a geçer (3). Semptomların başlangıç döneminde (Glaskow skoru > 10) en etkilidir. Ancak buna rağmen HSVE'nin tedavisi güçtür; mortalite ve morbidite oranı halen yüksektir. Asiklovir kullanılması ile % 70 olan mortalite oranı % 20-30'a düşer (4,16). Yapılan bir çalışmada hastaneye kabul edildikleri gün tedaviye başlanmasına karşın ölüm oranının % 20 olduğu bildirilmiştir (17). Hastanın yaşının < 30 olması, başlangıçtaki bilinç durumu (Glaskow skoru > 10), asiklovir tedavisi öncesinde hastalığın süresi (< 4 gün) tedavinin başarısında olumlu faktörlerdir (2). Yapılan bir çalışmada % 26 oranında relaps bildirilmiştir. Diğer bazı çalışmalarda ise bu oran % 4 ve % 8 olarak bulunmuştur (18). Tedavi başarısızlığı postinfeksiyöz ensefalomyelit, latent virusun reaktivasyonu, 14 günlük standard tedavi rejiminin yetersiz kalması ve olası ilaç rezistansına bağlanmaktadır (2). Ayrıca klinisyenin antiviral tedavi ve klinik düzelmeye rağmen, doku hasarına sekonder olarak gelişebilen, progresif değişikliklere bağlı, kronik progresif MR değişikliklerine karşı uyanık olması gerektiği vurgulanmaktadır (10).

HSV'de asiklovire karşı rezistans, timidin kinazı kodlayan viral genlerde mutasyon sonucu gelişebilir. Rezistan HSV izolatları, organ transplantasyonu yapılan olgular ve HIV ile infekte olgulardaki ensefalitlerde tanımlanmıştır (1). Özellikle HIV infekte olgularda asiklovire dirençli HSV mutantları ile oluşan enfeksiyonlar tedavi edilmediklerinde, prognozları çok kötü olmaktadır. Vidarabinin 15 mg/kg/gün dozunda kullanılabilirliği bildirilmiştir; ancak in vitro etkin olmakla birlikte hedef doku ve hücrelere yeterince ulaşamamakta ve tedavide yetersiz kalmaktadır. Dirençli HSV enfeksiyonlarının tedavisinde sadece foskarnetin etkinliği gösterilmiştir. Bu olgulara 10-42 gün süre ile 8 saatte bir 40 mg/kg foskarnet önerilmektedir. Vidarabinden daha etkin ve yan etkileri daha azdır. Ancak nöks oranı yüksektir (1,3).

HSVE'de cerrahi tedavinin yeri olmamasına karşın, tentoriyal herniasyon veya masif beyin ödemi ile komplike, seçilmiş olgularda anterior temporal lob rezeksiyonu ve dekompresif kraniyotominin yararlı olabileceği öne sürülmektedir (2).

Kaynaklar

1. Roos KL. Encephalitis. *Neurol Clin* 1999; 17:813-25
2. Griffin DE. Encephalitis, myelitis, and neuritis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:1009-16
3. Serter D. Herpes simplex virüsleri. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1176-86
4. Loon AM, Cleator GM, Klapper PE. Herpesviruses. In: Cohen J, Powderly WG, eds. *Infectious Diseases*. 2nd ed. London: Mosby, 2004: 2021-39
5. Ben-Hur T, Cialic R, Weidenfeld J. Virus and host factors that mediate the clinical and behavioral signs of experimental herpetic encephalitis. A short auto-review. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2003; 50(4): 443-51
6. Mutluer N. Ensefalomyelitler ve nöritler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1019-23
7. Bourgeois M, Vinikoff L, Tubiana AL, Rose CS. Reactivation of herpes virus after surgery for epilepsy in a pediatric patient with mesial temporal sclerosis: case report. *Neurosurgery* 1999; 44: 633-5
8. Verme L, Venkatesh P, Satpal G, et al. Bilateral necrotizing herpe-

- tic retinopathy three years after herpes simplex encephalitis following pulse corticosteroid treatment. *Retina* 1999; 19:464-7
9. Dupuis O, Audibert F, Fernandez F, Frydman R. Herpes simplex virus encephalitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94:810-2
 10. Lamade UKM, Lamade WR, Wildemann BT, *et al.* Herpes simplex virus encephalitis: chronic progressive cerebral magnetic resonance imaging abnormalities in patients despite good clinical recovery. *Clin Infect Dis* 1999; 28:148-9
 11. Gordon K. Infection and inflammation. *In: Stark DD, Bradley WG, eds. Magnetic Resonance Imaging.* St. Louis, Missouri: Mosby, 1999: 1361-78
 12. Arıbaş E, Türk Ü. Herpes simpleks virus ensefaliti: bir olgu sunumu. *Flora* 1996; 2:123-6
 13. Zeytinoğlu A, Altuğlu İ, Sayiner A, *et al.* Herpes ensefalitinin beyin omurilik sıvısı örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu ile tanısı. *Flora* 2000; 5:179-82
 14. 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: 2873-7
 15. Whitley RJ. Viral infections of the central nervous system. *In: Cohen J, Powderly WG, eds. Infectious Diseases.* 2nd ed. London: Mosby, 2004: 267-77
 16. Gnann JW, Salvaggio MR. Drugs for herpesvirus infections. *In: Cohen J, Powderly WG, eds. Infectious Diseases.* 2nd ed. London: Mosby, 2004: 1895-909
 17. Piekarska A. Diagnostic difficulties in herpes simplex encephalitis patients: report of three cases. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37(2): 409-17
 18. Ito Y, Kimura H, Yabuta Y, *et al.* Exacerbation of herpes simplex encephalitis after successful treatment with acyclovir. *Clin Infect Dis* 2000; 30:185-7