

Herpes Simpleks Virusu Ensefalitinin Tanısında Laboratuvarın Önemi: Bir Olgu Bildirisi

Onur Özgenç¹, Aydan Kula¹, Şükran Köse¹, Bülent Üçer², Hüsniye Bozdağ¹

Özet: Herpes simpleks virusu ensefaliti tanısını magnetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemi sonucunda alan 56 yaşındaki bir erkek hasta sunulmuştur. Letarji ve daha sonra semikoma durumundaki hastaya, semikomada iken asiklovir başlanmış ve hastalığın seyirinde komaya giren hastanın tedavisi reanimasyon servisinde sürdürülmüştür. Sağaltıma başladıktan sonra akut ve konvalesan döneme ait serolojik göstergeler ile tanı desteklenmiştir. Noninvazif olması bakımından MR ve diğer özgül serolojik antikor ve antijen testlerinin hastalığın tanısında önemli yer tuttuğu vurgulanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Herpes simpleks virusu ensefaliti, tanı.

Summary: The significance of laboratory diagnosis of herpes simplex virus encephalitis: a case report. A 56-year-old male, who has been diagnosed as herpes simplex virus encephalitis by magnetic resonance imaging (MRI), is presented. The treatment of the patient in semicoma status was started with acyclovir. The patient who has been lethargic and then semicomatose was treated in the intensive care unit with the progress of the disease to coma. The diagnosis was confirmed with acute and convalescence phase serological markers. MRI, which is a non-invasive method and the specific serological antigen and antibody tests reserve important place in diagnosis of the disease.

Key Words: Herpes simplex virus encephalitis, diagnosis.

Giriş

Herpes simpleks virusu ensefaliti (HSVE) beyin lokal hemorajik nekrozu ile karakterize ağır bir klinik tablodur. Hafif klinik şekilleri bulunmakla beraber antiviral tedavi uygulanmayan ağır hastalarda ölüm oranı en az % 70'tir. Ancak hastalığın klinik ve nörodiagnostik tanı kriterleri kesin olarak belirlenmemiştir. Beyin biyopsisi % 99 spesifik bir tanı yöntemi olmasına karşın invazif bir girişimdir ve virusun kültürünün yapılması ve fluoresan boyama ile virusun gösterilmesi referans mikrobiyoloji laboratuvarlarında mümkündür (1).

Hastalığın beyin sintigrafisi, elektroensefalogram (EEG), bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ile tanınabilmesi, bu testlerin sensitivitesinin yüksek, spesifitesinin düşük olması nedeni ile, % 63 dolaylıdır (2).

Son yıllarda HSVE'nin tanısında spesifik antikor düzeylerinin saptanması önem kazanmıştır. Beyin-omurilik sıvısı (BOS)'ndaki özgül antikor düzeyi seruma oranla 20:1 dolaylarında artış göstermektedir. Ancak intratekal antikor sentezi 5-12 günde ortaya çıktığından ikinci haftanın başlangıcından önce bu yöntem ile hastalık tanısı konamaz (3,4). Herpes simpleks virusu (HSV)'na karşı ELISA ile BOS ve serumda antikor aramada pozitiflik oranı 10 gün sonra % 48, 10-20 gün sonra % 79, 20 günden sonra % 83 bulunmuştur. Hastalığın tanısında en duyarlı yöntem olan "immunoblot assay" ile BOS'ta antijen aramada ilk 3 gün içinde sensitivite % 64 iken, 10 gün sonra % 100'e ulaşmaktadır (2).

Hastalığın erken tanısında önemi olan magnetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemi sonucunda HSVE tanısı alan ve HSV serolojik göstergeleri ile tanısı doğrulanmış bir olgu sunulmuştur.

Olgu

56 yaşında erkek hasta, dört gün önce başlayan baş ağrısı, kusma ve yüksek ateş yakınmalarına son gün bilinç bulanıklığının da eklenmesi üzerine SSK Buca Hastanesi Acil Servisi'ne getirildi ve oradan Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne yatırıldı. Hastanın öz ve soygeçmişi önemli özellik göstermiyordu. Fizik bakıda ateş 38.5°C, radyal nabız 84/dakika ve ritmik, tansiyon arteriyel 110/70 mmHg idi ve hasta letarjik durumdaydı. Farinks hiperemik, diğer sistem bulguları olağandı. Sinir sistemi bakımında ense sertliği kuşku pozitif, Kernig bulgusu negatif, Brudzinsky bulgusu (ense ve kontrateral) negatif olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemelerinde lökosit 6400/mm³, Hb 11.9 gr/dl, trombosit 352 000/mm³, periferik yaymada polimorf nüveli lökosit % 68, lenfosit % 28, monosit % 1, genç % 3 bulundu. Sedimentasyon 30 mm/saat, kan glikozu % 92 mg, kan üresi % 45 mg saptandı. SGOT 72 İÜ/lit, SGPT 108 İÜ/lit, gamma glutamil transpeptidaz 22 İÜ/lit bulundu, kan elektrolitleri ve diğer biyokimyasal testler ve idrar bakısı normaldi. Akciğer grafisi ve EKG normal olarak değerlendirildi. Hastaya ilk gün ve iki gün sonra uygulanan ponksiyon lomber sonuçları birbirine çok yakın bulundu. Görünüm berrak olup, basınç hafif artmış, Pandey reaksiyonu (++) pozitif, protein % 71 mg, klorür 121 mEq/dl, BOS glikozu % 52 mg, hücre sayısı 190/mm³ olarak değerlendirildi. Lenfositler egemendi. BOS kültürlerinde ve hemokültürde üreme olmadı.

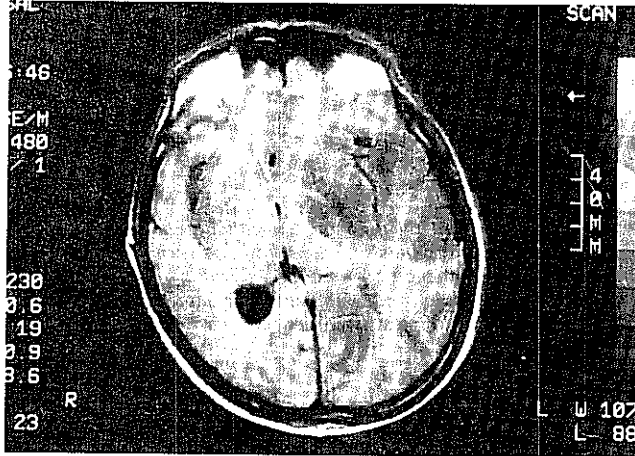
İlk günlerde çekilen BBT'nin değerlendirilmesi ile kitle etkisi yapan serebral infarkt düşünüldü. Ateşi düşmeyen ve semikomaya giren hastaya seftriakson 2 gr ve % 20 manitol başlandı. Bir hafta sonra daha da ağırlaşan hasta yapılan nöroloji konsültasyonu sonucunda MR tetkikine gönderildi. MR görüntülemesi sonucunda herpetik ensefalitle uyumlu bulgular elde edildi. Bu olguya ait MR ile ortaya konan temporo-pariyetal hiperintens alanlar Resim 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Hastanın klinik tablosunun başlangıcından sonraki 12. gününde asiklovir başlandı. Asiklovir 16 gün süre ile 3x500 mg dozda uygulandı. Hastanın klinik durumunun giderek ağır-

(1) SSK Buca Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Buca-İzmir.

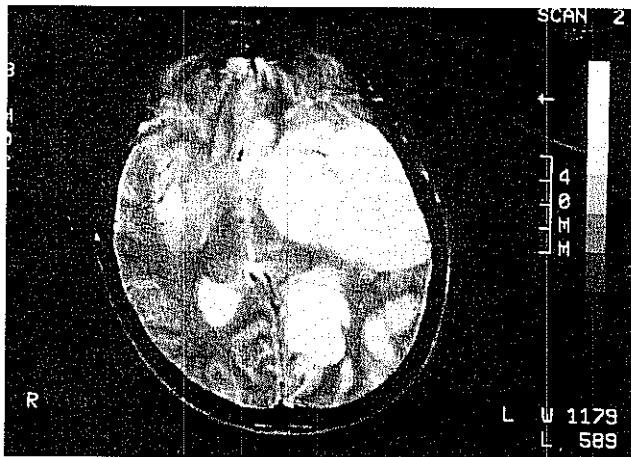
(2) SSK Buca Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servisi, Buca-İzmir.

6. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (15-17 Eylül 1992, Trabzon)'nde bildirilmiştir.



Resim 1. T1 ağırlıklı kesitlerde sağ temporal lobda hipointens karakterde patolojik sinyal alanı izlenmektedir.

İlaşması ve komanın gelişmesi üzerine hasta reanimasyon servisinde takibe alındı. Anizokori, solda ptöz gelişti. Babinski bulgusu bilateral olarak ilgisiz, patella refleksleri bilateral olarak hiperaktif bulundu. Barsak sesleri alınmadı. Gastrointestinal sistem kanaması başladı. Kalp yetmezliği gelişmesi üzerine dijitalize edildi. Akciğer parenkim infeksiyonuna karşı seftriakson kesilerek, mezlosilin 8 gr/gün başlandı. Otuz beş gün süre ile yoğun bakım takibinde olan hasta, hastalığın başlangıcından 40 gün sonra çevresi ile minimal ilişki kurmaya başladı. Disfaji, motor afazi, idrar inkontinansı ve üriner infeksiyon bulguları ile yeniden Infeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde izlendi. İki hafta nazogastrik sonda ile beslenmesi sağlandı. Bu arada ileri derecede kaşektik duruma gelen hastanın beslenmesi, amino asit ve glikoz solüsyonları ile desteklendi. İdrar kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* üremesi üzerine, bu etkenin duyarlı olduğu siprofloksasin 1 gr/gün verildi ve bu antimikrobiyeye 15 gün süreli devam edildi. Fizik-Tedavi Kliniği tarafından hastaya rehabilitasyon uygulanarak, pasif hareketler öğretilti. Üç



Resim 2. T2 ağırlıklı kesitlerde gri ve beyaz cevheri tutan hiperintens sinyal alanları izlenmektedir. Kontrast madde injeksiyonundan sonra bu patolojik alanlarda belirgin patolojik alan saptanmamıştır.

ayın sonunda ağızdan beslenmeye geçildi. Motor afazi geriledi. İdrar sondası çıkarıldı. Minimal mental yıkıma bağlı kooperasyon kısıtlılığı dışında bir sekel bulunmaksızın taburcu edildi.

Magnetik rezonans ile HSVE tanısı alan hasta serumunda HSV-1 IgM ve IgG ve HSV-2 IgM ve IgG antikorları araştırıldı. HSV-1 IgM ve IgG, pozitif; HSV-2 IgM, negatif ve HSV-2 IgG, pozitif bulundu. İki ay sonraki konvalesan dönem serumlarında HSV-1 IgM'in olumsuzlaştığı görüldü. Hasta taburcu olduktan sonraki altı aylık izlemede herhangi bir klinik bulgu gelişmedi. Hasta Psikiyatri Polikliniği tarafından takip edilmektedir.

İrdeleme

HSVE'nin prognozu genellikle hastalığın başlangıcındaki santral sinir sistemi bulguları ve yaş ile doğru orantılıdır. İleri yaşlarda hastalığın seyri ağırdır. Tedavi başlangıcındaki bilinç düzeyleri letarjik, semikomatöz ve komatöz olan hastaların mortalite yüzdeleri sırasıyla 0, 25 ve 50'dir. Hastalığın en erken döneminde spesifik tedavi yapılmayarak viral replikasyon önlenemeyen hastalardan hayatta kalanlarda ağır ve çok sayıda nörolojik sekel kaldığı bilinmektedir (1,5). Sunulan olguda hastanın ileri yaş grubunda olması ve tedaviye hastalığın semikoma döneminde geç olarak başlanması, prognozu minimal düzeyde olumsuz olarak etkilemiştir. Asiklovir tedavisi ve bunu izleyen 2.5 aylık semptomatik sağaltım ve rehabilitasyon sürecinden sonra hastada sekel olarak minimal mental yıkıma bağlı personalite değişikliği gelişmiştir.

Antiviral sağaltımdan sonra nörolojik komplikasyonların düzelmesinin uzun süreli olduğu, aylar sonra bile sekunder bakteriyel infeksiyon veya pulmoner emboli gibi sekunder komplikasyonların gelişebileceği Whitley ve arkadaşları (1) tarafından belirtilmiştir. HSVE'li bu olguda da afazi, disfaji, idrar inkontinansı gibi nörolojik sekellerin düzelmesi haftalar sürmüştür ve sekunder bakteriyel komplikasyon olarak idrar yolu infeksiyonu gelişmiştir. On altı günlük ve yüksek dozda bir antiviral sağaltımdan sonra kemik iliği, karaciğer ve böbrek fonksiyonları ile ilgili herhangi bir patoloji saptanmamıştır.

Primer ve reküran olarak oluşan HSV infeksiyonları içinde kesin tanısı en güç olanı HSVE'leridir. Primer infeksiyon sonucu gelişen ensefalitte hem serum, hem de BOS'ta IgM, IgG ve kompleman fikse edici antikorlar yüksek titrededirler. Tekrarlayan olgularda antikor düzeyleri çok az olguda değişiklik gösterir (6). Bu olguda serum özgül IgM ve IgG göstergelerinin 10. günden itibaren pozitif oluşu ve iki ay sonraki konvalesan dönem serumunda HSV-1 IgM pozitifliğinin olumsuzlaşması, primer HSVE tanısını doğrulayıcı gösterge kabul edilmiştir (1,4,7).

MR, HSVE'nin erken tanısında, serolojik testlerden önce yararlanılabilecek bir laboratuvar tanı yöntemi olarak bilinmektedir. HSV selektif olarak temporal lob ile birlikte frontal veya pariyetal lobu tuttuğundan, MR ile görüntüleme bu bölgelerde hiperintens alanlar gözlenmektedir (8,9).

HSV infeksiyonu ile ilgili olarak temporal lob tutulumunun nedeni kesin olmamakla beraber, etkenin giriş yolunun nazofarinks olduğu düşünülmektedir. Nazofarinks HSV-1 ile daha sık infekte olabileceğinden, bu olguda da gösterildiği gibi HSV-1 daha büyük sıklıkla ensefalit oluşumuna neden olabilmektedir (1,4).

HSV'na bağlı aseptik meningoensefalitler spesifik tedavi yapılmadan da iyileşebilmektedirler. Ancak herpesviruslara etkili en selektif ilaç kabul edilen asiklovire hastalığın iler-

lemiş döneminde dahi başlamanın, hastalıktan iyileşmede ve mortalite riskini ve sekelleri azaltmada yarar sağlayabileceği bu progresif HSV-1 ensefaliti olgusu dolayısı ile belirtilmek istenmiştir (7). Bununla birlikte ağır viral ensefalit olgularında ciddi yan etkileri olmayan bir antiviral ajan olan asiklovir ile tedaviye başlamak ve retrospektif olarak tanı MR ve serolojik testlerle doğrulandıktan sonra sağaltıma devam etmek bugün için HSVE'lerinin tanı ve tedavisinde izlenecek yol olmalıdır (3,6,7).

Kaynaklar

1. Whitley RJ, Soong SJ, Dolin D. Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. NIAID collaborative antiviral study. *N Engl J Med* 1977; 297: 298-94.
2. Lakeman FD, Koga J, Whitley RJ. Detection of antigen to herpes simplex virus in cerebrospinal fluid from patients with herpes simplex encephalitis. *J Infect Dis* 1987; 155: 1172-7.
3. Van Loon AM, Van Der Logt JTM, Heessen WA, Postma B, Peeters MF. Diagnosis of herpes simplex virus encephalitis by detection of virus-specific immunoglobulins A and G in serum and cerebrospinal fluid by using an antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1983-7.
4. Nahmias AJ, Whitley RJ, Visintine AM, Takei Y, Alford CA. Herpes simplex virus encephalitis. Laboratory evaluations and their diagnostic significance. *J Infect Dis* 1982; 145: 829-36.
5. Whitley RJ, Soong SJ, Hirsch MS, et al. Herpes simplex encephalitis. Vidarabine therapy and diagnostic problems. *N Engl J Med* 1981; 304: 313-8.
6. Kanra G, Ecevit IZ. Neonatal herpes simpleks virus enfeksiyonu. *Katkı* 1988; 9: 351-64.
7. Hirsch MS. Herpes simplex virus. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1144-51.
8. Schroth G, Cawehn J, Thron A, Volibrocht A, Voight K. Early diagnosis of herpes simplex encephalitis by MRI. *Neurology (NY)* 1987; 37: 179-83.
9. Latchaw RE, Hirsch WL, York DHC. Imaging of intracranial infections. *Neurosurg Clin North Am* 1992; 3: 303-2.