

Herpes Ensefaliti, Tanı Takip ve Tedavi: Bir Olgu Sunumu

Hasan Karsen*, M. Kasım Karahocagil*, Hayrettin Akdeniz*, Muret Ersöz*, Aydın Çağaç**, Selami Ekin***

Özet:

Herpetik ensefalit, dünyada tüm ensefalitlerin en sık görüleni ve mortalitesi en fazla olanıdır. Tedavi edilmediği takdirde %70 oranında mortal seyretmektedir. Ancak henüz bilinç açık iken tedaviye başlanırsa başarı oranı %92 dir. Bu yazıda, bilinci kapandıktan sonra kliniğimize başvuran ve beyin omurilik sıvısında PCR ile herpes simplex virüs DNA'sı tespit edilerek ensefalit tanısı konulan bir vaka sunuldu. 21 gün süreyle asiklovir ile tedavi edilen hastada, ileri derecede motor mental sekel kaldı.

Anahtar kelimeler: Ensefalit, PCR, herpes simplex virüs, asiklovir

Herpes simpleks virüs (HSV), endemik fokal ensefalitin en önemli etkenidir. HSV ensefaliti tanısı için, beyin omurilik sıvısı (BOS)'dan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle HSV-DNA saptanmasının duyarlılığı %98, özgüllüğü %94–100 olarak kabul edilmektedir. Günümüzde viral ensefalit tanısında PCR yöntemi artık altın standart olarak kabul edilmektedir (1).

Olgu Sunumu

26 yaşında erkek hasta, 5 gün önce baş ağrısı ve ateş şikâyeti başlamış. Bu şikâyetlerden bir gün sonra da aniden bayılıp düşmüş. Baygınlıktan 10 dakika sonra kendine gelmiş. Acil servisimize başvuran hasta, acil servisimizde iken konvülsiyon geçirmiş ve kendinden geçmiş, 2–3 dakika sonra kendine gelmiş. Beyin tomografisi (BT) çekilen ve tetkikleri yapılan hasta, nöroloji kliniği tarafından değerlendirilmiş. Ancak herhangi bir patoloji düşünülmemiş. Hasta aynı zamanda psikiyatri kliniği tarafından da değerlendirilerek bir patoloji olmadığı söylenmiş. Bunun üzerine hasta evine gönderilmiş. Bir gün sonra özel bir klinikte nöroloji servisine başvuran hastanın çekilen beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG); sağda daha belirgin olmak üzere lateral ventrikül temporal hornlarda belirginlik

olduğu rapor edilmiş. Aynı gün hastanın çekilen elektroensefalogramında (EEG) keskin dalga deşarjları olduğu rapor edilmiş. Bu sonuçlarla hastaya sefalji tanısı konularak sefazolin ampul, methamizol ampul, oxcarbazepine 600 mg tablet ve aferin kapsül tedavisi başlanmış. Hasta bu tedaviyi kullanmış ancak fayda görmemiş. Hastanın baş ağrısında artma, ateş yükselmesi, anlamsız konuşmaları ve kendine zarar verici davranışları başlamış. Psikiyatri polikliniğine götürülen hasta, elini doktorun cebine sokmaya ve eşyasını almaya çalışıyormuş. Ertesi gün tekrar nöroloji polikliniğine götürülen hastaya bir ampul diazepam yapılmış. Böylelikle şikâyetleri üzerinden 5 gün geçen hasta şuuru kapalı olarak tekrar hastanemiz acil servisine getirildi. Kliniğimiz tarafından değerlendirilen hastanın çekilen beyin BT'sinde herhangi bir patoloji tespit edilmedi. Lumbal ponksiyon (LP) ile alınan beyin omurilik sıvısının (BOS) incelenmesinde: 570 lökosit/mm³ (% 80 mononükleer), BOS şekeri 65 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri 112 mg/dl), BOS proteini 577 mg/l (normal: 150–450 mg/l) olarak tespit edilen hasta, ensefalit ön tanısıyla yatırıldı. Hastanın fizik muayenesinde: Genel durum kötü, şuur kapalı, arteriyel kan basıncı 130/70 mmHg, radyal nabız 120/dakika, ateş 39.5 C, solunum sayısı 22/dakika, ense sertliği pozitif, Kernig ve Brudzinski negatif idi. Hastanın diğer sistem muayeneleri ise normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar testlerinde, kan beyaz küre sayısı: 16700/mm³ (% 85 polimorfonükleer lökosit, % 6 lenfosit, %7 monosit), hemoglobin: 15,6 g/dl, trombosit sayısı: 177.000/mm³, C-reaktif protein: 31 mg/l, serum ve BOS'dan çalışılan brusella Wright testi, negatif olarak değerlendirildi. BOS'dan Gram ve Ziehl-

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Van

**Divan Hayat Hastanesi Nöroloji Kliniği, Van.

***Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD, Van

Yazışma adresi: Dr. Hasan Karsen

Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak. Enfeksiyon Hastalıkları ve Kln. Mikrobiyoloji ABD, Van.

Neelsen boyamalarında mikroorganizma görülmedi. Hastaya klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak herpes ensefaliti düşünülerek intravenöz (IV) asiklovir 3x10 mg/kg/gün başlandı. Beraberinde anti ödem ve steroid tedavisi de eklendi. BOS'da PCR yöntemiyle (Herpes Simpleks I+II PCR Testi Roche Light Cyclus Sistemi) HSV-DNA çalışıldı. Bu yöntemle HSV-DNA 113.000.000 kopya/ml değerinde pozitif olarak bulundu. Hastanın ateşi tedavinin beşinci gününde düştü ancak dokuzuncu günde ateşi yeniden yükseldi. Solunumu kötüleşen hasta yoğun bakıma kaldırıldı. Hastanın yoğun bakımda iken kan kültüründe *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* üremesi üzerine tedaviye gerekli antibiyotikler eklendi. Hasta yoğun bakımda iken çekilen beyin BT'de; sol serebral hemisfer ve ponsta enfarkt, sol ventriküle bası, soldan sağa şift tespit edildi. Yatışının 18. gününde ateşi düşen hastanın asiklovir tedavisi de 21 güne tamamlanıp kesildi. İleri derecede motor ve mental sekel kalan hasta, rehabilitasyon amacıyla ileri bir merkeze sevk edildi.

Tartışma

Dünyada yaygın olarak bulunan herpes simplex virüsünün tek doğal kaynağı insandır. Hastalık başlıca enfekte doku ve salgılarıyla oral yoldan bulaşır. Anneden geçen antikörlerin kaybolmasıyla birlikte yaşamın ilk yıllarında primer enfeksiyonlar başlar. İyileşmeden sonra antikörlerin oluşmasına karşın virus organizmadan ayrılmaz ve yaşam boyu süren taşıyıcılık hali ortaya çıkar. Çocukluk çağında primer enfeksiyon geçirilmezse daha ileri yaşlarda enfeksiyon geçirilmez. Diğer taraftan erişkinlerin %70-90'nda HSV-1 antikörleri bulunmaktadır (2).

Herpetik ensefalit tüm ensefalitlerin en sık görüleni ve mortalitesi en fazla olanıdır. Yıllık insidansı milyonda 2-3'tür. Herpes ensefalit vakalarının %95'i HSV-subtip 1'dir. Vücuda orofarengial mukoza, konjonktiva ve hasarlanmış deriden giren virüs nöronlarda latent olarak kalıp tekrarlayan enfeksiyonlara neden olmaktadır. Virüse karşı gelişen antikörler insanların %90'nda bulunur. Ancak virüsün ensefalit yapacak şekilde nasıl aktive olduğu bilinmemektedir (3).

Ensefalit kliniğinde, ateş ve baş ağrısı ile başlayan 2-3 günlük bir prodrom dönemi vardır. Daha sonra psikotik davranış bozuklukları, epileptik nöbetler, hemipleji, konuşma bozuklukları, amnezi, stupor ve komaya kadar gidebilir (4). Olgumuzda baş ağrısı ve ateş ile başlayan bir günlük bir prodrom dönemi vardı. Daha sonra bayılma, epileptik nöbet geçirme ve komayla klinik iyice ağırlaşmıştı.

HSV nöronofajik bir virüs olup; ensefalitinde karakteristik olarak temporal lobda fokal hemorajik nekroz meydana gelir. Bu özellik diğer ensefalitlerden ayırıcı bir bulgudur (5). Beyin BT'de ancak beşinci günde patolojik bulgu saptanabilirken

Beyin MRI'de ise ikinci günde patolojik bulgular saptanabilmektedir. Olgumuzda da hastalığın 1. ve 5. gününde çekilen beyin BT normal olarak değerlendirilirken 2. günde çekilen MRI'da ise patolojik bulgulara rastlandı.

Geçtiğimiz 10 yıl içinde temporal lob biyopsisi yapılarak ya da kültür veya histokimyasal analizlerle HSV ensefaliti tanısı konulmaya çalışılmıştır. Ancak uygulanması zor ve oldukça invazif bir yöntemdir. Bugün için BOS'da PCR ile HSV-DNA saptanması herpetik ensefalit için altın standart haline gelmiştir. BOS'da PCR ile HSV-DNA tespiti, hastalık belirtilerinin başlangıcından 24 saat sonrasında, tedavi başlanmasından bir hafta sonrasına kadar pozitif bulunabilir. Yapılan çalışmalarda PCR yöntemiyle HSV-DNA tespitinin %98 duyarlı, %94-100 özgül olduğu saptanmıştır (6). PCR yöntemiyle HSV-DNA aranmasının tanı açısından temporal lob biyopsisi ile aynı değerde olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada antiviral tedavinin BOS'da PCR ile HSV-DNA saptanmasının duyarlılığı ve özgüllüğü üzerine çok az etkili olduğu tespit edilmiştir. Tedavi başlanmadan önce alınan tüm örneklerde PCR ile HSV-DNA pozitif bulunurken; tedaviden bir hafta sonra alınan örneklerin %98'inde, tedavi başlangıcından 8-14 gün sonra alınan örneklerin %49'unda, tedavi başlangıcından 15 gün sonra %21'inde pozitiflik saptanmıştır (6). Bizim olgumuzda da hastalığın başlangıcının 5. günü ile tedavi başlangıcının birinci gününde alınan BOS'unda HSV-DNA yüksek titrede pozitif olarak saptandı. Vakamızda HSV-DNA, oldukça yüksek titrede idi. Ancak titre yüksekliğinin prognozla ilişkili olup olmadığı bilinmiyor (5).

Tedavi edilmeyen vakalarda mortalite oranı %70 iken, erken tedavi başlandığında %92 oranında başarı elde etmek mümkündür. Ancak sekel geliştiğinde geri dönüşümsüzdür (4). Tedavide en etkili ajan asiklovir olarak kabul edilmektedir (7). Yapılan çalışmalarda vidarabinle tedavi edilen hastalarda mortalite %50-55 iken, asiklovir ile tedavi edilen hastalarda ise mortalite %20-30 olarak bulunmuştur (8). Asiklovirin IV olarak 3x10 mg/kg (30mg/gün) dozunda 21 gün süreyle kullanımın herpetik ensefalitte en iyi seçenek olduğu kabul edilmektedir (9,10). Olgumuz da 3x10 mg/kg dozunda 21 gün süreyle tedavi edildi. Ancak ileri derece motor ve mental sekel kaldı. Olgumuzun hastalık belirtilerinin 5. gününde çekilen beyin BT'si normal iken 10. gününde (yatışının 5. günü) tedaviye rağmen çekilen BT'de, sol serebral hemisfer ve ponsta enfarkt, sol ventriküle bası, soldan sağa şift tespit edildi. Hasta yatışından hemen sonra herpetik ensefalit düşünerek saatler içinde asiklovir tedavisi başlandığı halde hastada sekel gelişmesi, asiklovirin her zaman tek başına yeterli olup olmadığı konusunda daha fazla deneyime gereksinim olduğunu gösterdi.

Sonuç olarak, günümüzde erken tanı için PCR ile BOS'da HSV-DNA araştırılması, tanı için altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle kliniği herpetik ensefalit ile uyumlu hastalarda erken tanı koyup tedaviye başlamak için BOS'da PCR ile HSV-DNA araştırılmalıdır. Tedavide tercih edilecek ilaç asiklovir olmakla beraber, vidarabin ve diğer antiviral ajanlarla kombine kullanımına yönelik kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Herpes Encephalitis, Prognosis, Follow Up And Therapy: A Case Report

Abstract:

Herpes encephalitis is the most frequent one of all encephalitides with the highest mortality. It has a mortality rate of 70% if not treated. However if the treatment is started before the patient does not lose his consciousness, the success rate is 92%. In this paper, a case admitted to our clinic after becoming unconscious and diagnosed with encephalitis by establishing herpes simplex virus DNA in his cerebrospinal fluid by PCR is presented. Severe motor mental sequel remained in the patient who was treated with acyclovir for 21 days.

Key words: Encephalitis, PCR, herpes simplex virus, acyclovir

Kaynaklar

1. Eren SS, Öztoprak N, Çevik MA, Baran G, Erbay A, Akıncı E, Bodur H: Herpes simplex ensefaliti: Bir olgu sunumu. Flora Derg 10:148-50, 2005.
2. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri, 1996, ss:737-748.
3. Fleming DT, MCQuillian GM, Johnson RE, et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. N Engl J Med 337:1105-1111, 1997.
4. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri, 2002, ss:1092-1023.
5. Whitey RJ, Soong SJ, Linneman C Jr, et al. Herpes simplex encephalitis. Clinical assessment. JAMA 247:217, 1982.
6. Lakemman 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 171:857-863, 1995.
7. Skoldenberg B, Alestig K, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis: Randomised multicenter study in consecutive Swedish patients. Lancet 2:707-711, 1984.
8. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med 314:144-149, 1986.
9. Dorsky DI, Crumpacker CS. Drugs five years later: Acyclovir. Ann Intern Med 107:859-874, 1987.
10. Alp E, Yıldız O, Gökahmetoğlu S, Coşkun R, Köşklü A, Aaygen B: Herpes ensefalitinin erken tanısında moleküler ve görüntüleme yöntemlerinin önemi: Bir olgu sunumu. Flora Derg 10:145-147, 2005.