

OLGU SUNUMU: BEYİN OMURİLİK SIVISI BULGULARI NORMAL OLAN İKİ HERPES ENSEFALİTİ OLGUSU

CASE REPORT: TWO CASES OF HERPES ENCEPHALITIS WITH NORMAL CEREBROSPINAL FLUID FINDINGS

Vildan AVKAN OĞUZ*, **Nur YAPAR***, **Nurbanu SEZAK***
Sema ALP ÇAVUŞ*, **Ziya KURUÜZÜM***, **Arzu SAYINER****
Emel ADA***, **Nedim ÇAKIR***, **Ayşe YÜCE***

ÖZET: Bu sunumda, hastaneye ilk başvurularında beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları normal olarak saptanan iki Herpes simplex virus (HSV) ensefaliti olgusunun özellikleri güncel literatür bilgileri eşliğinde tartışılmaktadır. Olguların tanısı (birinci olgu 23 yaşında erkek, ikinci olgu 75 yaşında kadın hasta), beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonucunda HSV ensefaliti ile uyumlu bulguların görülmesi ve BOS örneğinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HSV-1 DNA pozitifliğinin saptanması ile konulmuştur. Her iki hastaya da asiklovir (3 x 750 mg/gün) tedavisi başlanmış ve sırasıyla 15 gün ve 21 gün sürdürülmüştür. Birinci olgu hafif nörolojik sekellerle iyileşirken, ikinci olgu nozokomiyal pnömoni ve sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Sonuç olarak, HSV ensefalitinden şüphelenilmesi durumunda, BOS bulguları normal olarak saptansa bile, MRG ilk radyolojik tanı aşaması olmalı ve PCR ile BOS'ta HSV-DNA varlığı mutlaka araştırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: *Herpes ensefaliti, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), manyetik rezonans görüntüleme (MRG).*

ABSTRACT: In this report, characteristics of two cases of Herpes simplex virus (HSV) encephalitis with normal cerebrospinal fluid (CSF) findings at the time of admission have been discussed and the current literature has been reviewed. The diagnosis of the cases (one was 23 years old male, and the other was 75 years old female patient) was made on the magnetic resonance imaging (MRI) findings concordant with HSV encephalitis, together with HSV-1 DNA positivity by polymerase chain reaction (PCR). Both of the patients were treated with acyclovir (3 x 750 mg/day) lasting for 15 days and 21 days, respectively. The first male patient recovered with mild neurological defects, whereas the second female patient died because of nosocomial pneumonia and septicemia. In conclusion,

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

*** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, İzmir.

even the CSF findings are normal, in cases considered to be HSV encephalitis, MRI should be the first radiological diagnostic step and the diagnosis should be confirmed by the detection of HSV DNA in CSF by PCR.

Key words: Herpes encephalitis, polymerase chain reaction (PCR), magnetic resonance imaging (MRI).

GİRİŞ

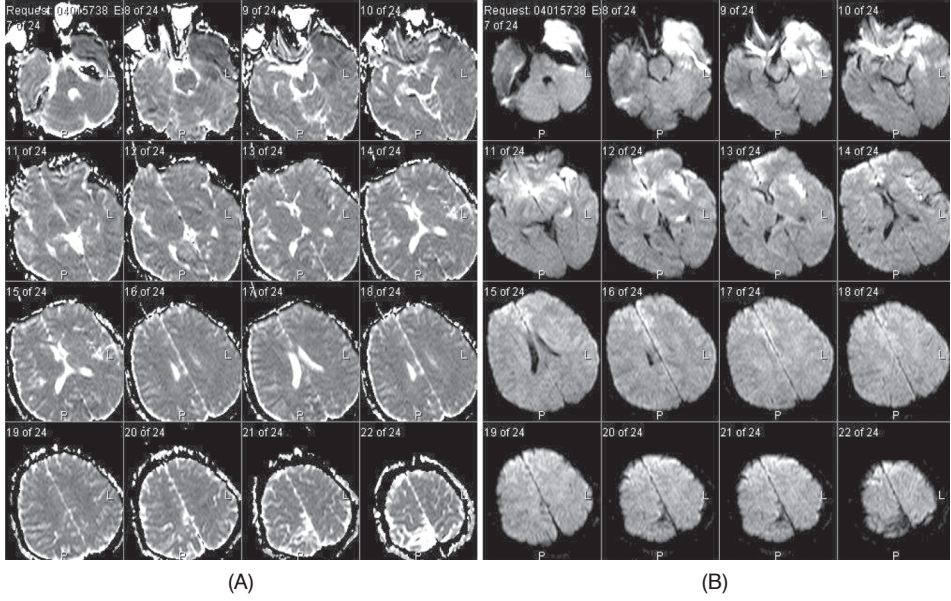
Herpes simplex virus (HSV), tüm ensefalit olgularının yaklaşık %2-9'undan sorumludur ve olguların %20-70'inde nekrotizan ensefalite yol açar¹. Tanı koymak için duyarlılığı en yüksek yöntem, beyin biyopsisidir². Bu yöntem erken tanı için değerli olmasına rağmen, uygulanabilirliği, invazif bir işlem gerektirmesi ve virüsü tanımlamak için gerekli kültür tekniklerinin güçlüğü nedeniyle oldukça sınırlıdır. Bu nedenle, beyin omurilik sıvısında (BOS) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile HSV varlığının araştırılması ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılması erken tanıda çok değerlidir^{3,4}. Bu makalede, klinik takibinde BOS bulguları normal olarak saptanan ve MRG ve PCR yöntemleri ile HSV ensefaliti tanısı konan iki olgunun özelliklerinin güncel literatür bilgileri eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

OLGU 1

Acil servise ateş, baş ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma ve bilinç bulanıklığı yakınmaları ile başvuran 23 yaşındaki erkek olgunun fizik bakışında, kooperasyon ve oryantasyon kısıtlılığı, ense sertliği ve Babinski refleksi pozitifliği saptandı. Ateşi 39.1°C olarak ölçüldü. Lomber ponksiyon (LP) ile elde edilen BOS örneğinde pleositoz saptanmadı. BOS glukozu 72 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri 113 mg/dl) ve proteini 34 mg/dL olarak bulundu. İki gün sonra yapılan beyin MRG incelemesinde, sol temporal lobda, sol insula ve fornikte tipik HSV ensefaliti tutulumu ile uyumlu olan yüksek sinyal intensitesi saptandı (Şekil 1). Bu nedenle, olguya asiklovir (750 mg/3 doz/gün) ve mannitol (125 ml/4 doz/gün-5 gün) tedavisi başlandı. Başvurusunda alınmış olan BOS'un PCR incelemesinde HSV-1 DNA pozitifliği saptandı. Tedavinin 14'üncü gününde tekrarlanan MRG incelemesinde, TSE T1 ağırlıklı görüntülerde kortikal bölgede küçük peteşiyel lezyonlar ve TSE T2 ağırlıklı görüntülerde sol temporal lob, sol insula ve fornikte yüksek sinyal intensitesi saptandı. Asiklovir tedavisi 15 gün sürdürüldü. Taburcu edildikten 10 gün sonra poliklinikte görülen olgunun, zaman zaman sözel bellekte bozulma ve bazı kişileri tanıyamama yakınması olduğu saptandı.

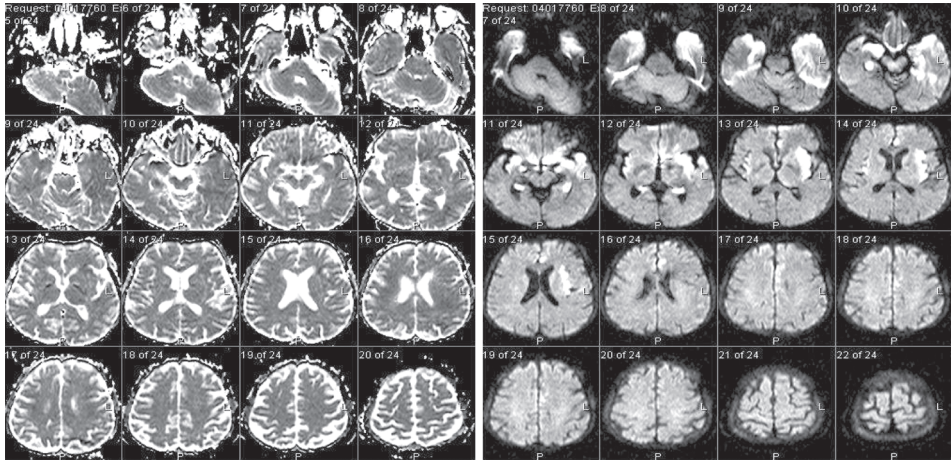
OLGU 2

Acil servise ateş yüksekliği, boğaz ağrısı, halsizlik, bulantı ve bilinç kaybı yakınmaları ile getirilen 75 yaşındaki kadın olgunun yapılan fizik bakışında, koopere ve dezoryante olduğu görüldü. Fokal nörolojik bozukluk ve meninks irritasyon bulgusu saptanmadı. Kan basıncı 180/75 mmHg, ateşi 37.6°C, kalp atımı 102 atım/dk olarak ölçüldü. Beyin bilgisayarlı tomografi (BBT) incelemesinde lezyon saptanmadı. LP ile alınan BOS örneğinin incelemesinde, glukoz 79 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu 130 mg/dL), protein 40 mg/dL olarak ölçüldü. Hücre



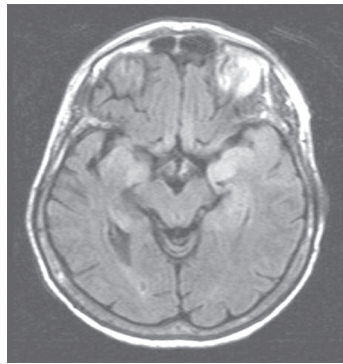
Şekil 1: A) ADC haritası, B) İzotropik difüzyon ağırlıklı görüntüler (DWI). İlk olgunun sol temporal lob, insula ve iki taraflı interhemisferik frontal korteksindeki, sırasıyla düşük ve yüksek sinyal intensitesi gösteren alanlar. Ek olarak, sağ parietal lobda kronik enfarkta bağlı artmış difüzyon görülüyor (DWI). C) T2 ağırlıklı koronal görüntülerde sağ amigdala, insula ve temporal lob korteksinde şişme ve yüksek sinyal görülüyor.

saptanmadı. Olgu, hipertansif ensefalopati ön tanısı ile nöroloji servisine kabul edildi. Bilinç bulanıklığının ilerlemesi nedeniyle takibinin 48'inci saatinde LP işlemi tekrarlandı. Yapılan BOS incelemesi normal olarak saptandı. Klinik durumunda kötüleşme olması ve Glasgow koma skalasının 9 olarak saptanması üzerine, olgu yoğun bakıma nakledildi. Takibinin 72'nci saatinde yapılan MRG incelemesinde, iki taraflı temporal lob tutulumu saptandı (Şekil 2). Bunun üzerine olguya asiklovir (750 mg/3 doz/gün) tedavisi başlandı. Takibinin 48'inci saatinde alınmış olan BOS'un PCR incelemesinde, HSV-1 DNA pozitifliği saptandı. Olgunun asiklovir tedavisi 21 güne tamamlandı. Ancak olgu, antiviral tedavinin tamamlanmasından 4 gün sonra, hastane kaynaklı pnömoni ve kateter enfeksiyonuna bağlı sepsis nedeniyle kaybedildi.



(A)

(B)



(C)

Şekil 2: A) ADC haritası, B) İzotropik difüzyon ağırlıklı görüntüler (DWI). İkinci olgunun çift taraflı temporal lob, insula ve frontal korteksin bazı alanlarında difüzyon kısıtlılığı görülüyor. C) Çift taraflı amigdala, temporal lob korteksi ve girus rektusunda şişme ve yüksek sinyal görülüyor.

HSV-1/2 DNA Saptanmasında PCR Yöntemi: HSV DNA PCR için, 200 µl BOS örneğinden DNA ekstraksiyonu (High Pure Viral Nucleic Acid Kit, Roche Applied Science, Almanya) yapıldı. Amplifikasyonda HSV 1/2 DNA polimeraz gen bölgesine yönelik primerler (sense: 5'-ATC AAC TTC GAC TGG CCC TTC-3', antisense: 5'-CCG TAC ATG TCG ATG TTC ACC-3') kullanıldı⁵. PCR ürünleri, etidyum bromid kullanılarak gerçekleştirilen %2'lik agaroz jel elektroforezi sonrası UV ışık altında görüntülendi.

TARTIŞMA

HSV ensefalitinde erken tanı hayat kurtarıcıdır ve tedavinin başlanmasındaki gecikme mortalite riskinde artışı da beraberinde getirir. Tanı için, BOS'ta PCR yöntemi ile HSV'nin saptanması, biyopsi kadar yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir⁵. Bu nedenle, HSV-PCR tanı koymak için çabuk sonuç veren etkili bir yöntemdir. Deneyimli laboratuvarlarda, bu yöntemin duyarlılık ve özgüllüğü, sırasıyla %100 ve %90 olarak bildirilmiştir^{6,7}. Ancak bu yöntemle nadiren de olsa yanlış negatiflikler saptanabilmektedir. Örneğin, enfeksiyonun ilk 2 gününde ya da geç dönemlerinde (10-14 gün) ve/veya antiviral tedavinin başlanmasından sonra BOS'ta HSV-DNA saptanamayabilir⁸. Antiviral tedavinin ilk haftası boyunca PCR yöntemi ile pozitiflik devam eder. Bizim olgularımızda, BOS örnekleri klinik gidişin ilk haftası içinde ve antiviral tedavi başlanmadan önce alındığı için PCR ile HSV-1 DNA pozitifliği saptanabilmiştir. İlk olguda radyoloji ve klinik bulgular, tanı için yardımcı olmasına karşın, ikinci olguda PCR, tanıda ışık tutan yöntem olmuştur.

HSV ensefaliti olgularında, BOS biyokimyasal bulguları değişiklik gösterebilir^{2,8}. Sakakibara ve arkadaşlarının⁹ olgusunda, BOS proteini 93 mg/dL ve hücre sayımı 10 monosit/mm³ olarak bildirilmiştir. Lahat ve arkadaşları¹⁰, HSV ensefaliti tanısı ile izlenen 28 pediatrik olgudan oluşan serilerinde, olguların %79'unda pleositoz, %71'inde protein artışı, %7'sinde glukoz düzeyinde düşme saptadıklarını ve erken dönemde BOS bulgularının normal olabileceğini bildirmişlerdir. BOS bulgularının normal olarak saptanması durumunda, tanıdaki gecikme önemli bir sorun olarak karşımıza çıkabilir. Bu çalışmada bildirilen ilk olguda, santral lezyonların radyolojik olarak tanımlanabilmiş olmasına rağmen, ilk yapılan BOS incelemesinin normal olarak saptanmış olması ilginçtir. İkinci olguda, 48 saat ara ile alınmış olan iki BOS örneği de normal bulgulara sahiptir. Bu nedenlerle, antiviral tedavi 3 gün gecikmeli olarak başlanabilmiştir.

MRG, HSV ensefalitinin tanısında en duyarlı radyolojik yöntemdir ve klinik şüphe varlığında görüntüleme yöntemleri içinde ilk izlenecek adım olmalıdır. Bu yöntem, sadece tanıda değil, aynı zamanda serebral etkilenmenin derecesini belirlemek açısından da son derece yol göstericidir. Lee ve arkadaşlarının¹¹ 127 olguyu içeren çok merkezli çalışmasında, akut HSV ensefaliti tanısı ile izlenen olguların %71'inde MRG yöntemi ile temporal lob tutulumu saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada bildirilen 2 olguda da patolojik MRG bulguları saptanmıştır.

Sonuç olarak, anamnez ve klinik bulgular ile HSV ensefaliti düşünülen bir olguda BOS bulguları normal olarak saptansa bile PCR ile viral DNA varlığı mutlaka araştırılmalı, MRG ilk uygulanacak radyolojik görüntüleme yöntemi olmalı ve uygun antiviral tedavi en kısa sürede başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Corey L. Herpes simplex virus, pp: 1571-2. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases, 2000, 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, New York.
2. Chaudhuri A, Kennedy PGE. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. Postgrad Med J 2000; 78: 575-83.
3. Kennedy PG, Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73: 237-8.
4. Domingues RB, Lakeman FD, Mayo MS, et al. Application of competitive PCR to cerebrospinal fluid samples from patients with herpes simplex encephalitis. J Clin Microbiol 1998; 36: 2229-34.
5. 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. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. J Infect Dis 1995; 171: 857-63.
6. McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, et al. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 321-6.
7. Sauerbrei A, Wutzler P. Laboratory diagnosis of central nervous system infections caused by herpesviruses. J Clin Virol 2002; 25 (Suppl 1): 45-51.
8. Weil AA, Glaser AC, Amad Z, et al. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. Clin Infect Dis 2002; 34: 1154-7.
9. Sakakibara R, Hattori T, Fukutake et al. Micturitional disturbance in herpetic brainstem encephalitis; contribution of the pontine micturition centre. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 269-72.
10. Lahat E, Barr J, Barkai G, et al. Long term neurological outcome of herpes encephalitis. Arch Dis Child 1999; 80: 69-71.
11. Lee TC, Tsai CP, Yuan CL, et al. Encephalitis in Taiwan: a prospective hospital-based study. Jpn J Infect Dis 2003; 56:193-9.