

Ölümcül Seyreden Batı Nil Virus Ensefaliti Olgusu

A Fatal Case of West Nile Virus Encephalitis

Ayşegül YEŞİLKAYA¹, Özlem KURT AZAP¹, Hande ARSLAN¹, Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK²,
Yavuz UYAR², Gülay KORUKLUOĞLU², Aykut ÖZKUL³

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

¹ Baskent University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey.

² Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarı, Ankara.

² Refik Saydam National Public Health Agency, Virology Reference and Research Laboratory, Ankara, Turkey.

³ Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Ankara.

³ Ankara University Faculty of Veterinary, Department of Virology, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 15.06.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 15.03.2012

ÖZET

Türkiye’de Batı Nil virusu (BNV) enfeksiyonlarının varlığı birçok seroepidemiolojik çalışma ile son 40 yıldır bilinmesine karşın; semptomatik BNV enfeksiyonu ilk kez 2009 yılında bildirilmiş ve Ağustos 2010 tarihinde olgu sayılarında artış ile dikkati çekmiştir. Bu dönemde Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesine bilinç bulanıklığı, yüksek ateş ve vücutta yaygın tremor şikayetiyle başvuran 76 yaşındaki erkek olguda BNV ensefaliti tanısı serolojik olarak konulmuş (serum örneğinde ELISA ve IFA ile saptanan BNV IgM pozitifliği) ve daha sonra plak redüksiyon nötralizasyon testiyle doğrulanmıştır. Hasta verilen tüm destek tedaviye rağmen yatışının dokuzuncu gününde eksitus olmuştur. Bu raporda BNV ensefaliti olgusunun klinik özellikleri, laboratuvar incelemeleri ve tanısı tartışılmaktadır. Ülkemizde yaz-sonbahar döneminde nedeni açıklanamayan ateş ve bilinç bulanıklığı olan olgularda, BNV ensefaliti ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir enfeksiyon hastalığıdır.

Anahtar sözcükler: Batı Nil virusu; ensefalit; ELISA; IFA; plak redüksiyon nötralizasyon testi.

ABSTRACT

Although West Nile virus (WNV) serologic evidence has been well demonstrated throughout Turkey in the last 40 years; the first symptomatic WNV infection was reported in 2009 and increased number of cases were reported during August 2010. In that period WNV encephalitis was diagnosed serologically (WNV IgM positivity in serum sample detected by ELISA and IFA) and confirmed by plaque reduction neutralization test in a 76-year-old man who was admitted to Baskent University Faculty of Medi-

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Ayşegül Yeşilkaya, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 06490 Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 212 2912-304, **E-posta (E-mail):** yesilkaya72@yahoo.com

ne with complaints of fever, impaired consciousness and generalized tremors. Despite all supportive treatment, he died on the 9th day of hospitalization. In this report, detailed clinical course, laboratory features and diagnosis of this mortal case of WNV encephalitis were described. WNV encephalitis should be considered in the differential diagnosis of patients with fever of unknown origin and loss of consciousness especially in summer and early fall in Turkey.

Key words: West Nile virus; encephalitis; ELISA; IFA; plaque reduction neutralization test.

GİRİŞ

Ağustos 1999 tarihinde New York'ta ateş ve ensefalit salgını yapmasıyla önemli bir patojen olarak dikkati çeken Batı Nil virusu (BNV), aslında ilk olarak 1937 yılında Uganda'da tanımlanmıştır. Doğada kuşlarda enzootik döngüsü olan virus, atlara ve insanlara *Culex* cinsi sivrisinek ısırığı ile rastlantısal olarak bulaşır. BNV enfeksiyonlarının %80'i subklinik seyrederek. Semptomatik olguların %1'inden azında, özellikle ileri yaşta ve immünsüpresif hastalarda ciddi nöroinvasif hastalık ortaya çıkmaktadır¹.

Ülkemizde 1972 yılından itibaren insanlarda ve hayvanlarda BNV'ye karşı maruziyet seroprevalans çalışmalarıyla kanıtlanmıştır²⁻⁵. İlk konfirme BNV enfeksiyonu olgusu 2009 yılında Arpacı ve arkadaşları⁶ tarafından bildirildikten sonra, Ağustos-Ekim 2010 tarihleri arasında Ege, Marmara, İç Anadolu, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu'dan toplam 44 olguda BNV enfeksiyonu doğrulanmış ve bunların 7 (%15.9)'si eksitus olmuştur⁷. 2009 yılında retrospektif olarak incelenen 87 aseptik/viral menenjit/ensefalit olgusunun sadece 2 (%2.3)'sinde saptanan serum BNV IgM pozitifliği, daha sonra plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT) ile bir olguda doğrulanmıştır^{4,8}. Bu raporda, yaşlı bir hastada ölümcül seyreden ve PRNT ile serolojik tanısı doğrulanmış BNV ensefalit olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yetmiş altı yaşındaki erkek hasta bilinç bulanıklığı, genel durum bozukluğu ve altı gündür olan yüksek ateş ile acil servise başvurdu. Kooperasyonu ve oryantasyonu olmayan hastanın meninks irritasyon bulguları negatif, derin tendon refleksleri dört yanlı hipoaktif idi. Hastanın tüm vücudunda şiddetli tremoru mevcuttu. Fizik muayenesinde solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal ve genitoüriner sistem enfeksiyonuna ait bulguya rastlanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde lökositoz (17.500/µL; %88.9 polimorfonükleer lökosit) tespit edildi; üre (30 mg/dl), kreatinin (1.6 mg/dl), AST (140 U/L), ALT (45 U/L), LDH (426 U/L) ve C-reaktif protein (24 mg/L) düzeylerinde yükseklik saptandı. Tam idrar analizinde proteinüri (250 mg/dl) ve hematüri (25 eritrosit/saha) dışında patolojik bulgu yoktu. Öz geçmişinde romatoid artrit, hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, atriyal fibrilasyon ve esansiyel tremor bulunmaktaydı. Kranial bilgisayarlı tomografi (BT)'de difüz serebral ve serebellar atrofi, bilateral periventriküler beyaz cevherde mikroanjyopatik iskemik gliotik değişiklikler, sağda kapsüla eksternada milimetrik çaplı laküner enfarkt alanı izlendi. Akut özgün nöropatoloji düşünülmeyen hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Kan ve idrar kültürleri alınıp ampirik seftriakson

tedavisi başlandı. Yatışının 24. saatinde genel durumu bozulan, bilinci tamamen kapanan, kardiyak enzimleri yükselen hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Akut bakteriyel menenjit ekarte edilemeyen hastanın tedavisine vankomisin ve ampisilin eklendi. Tremorlarının epilepsiye bağlı olabileceği düşünüldü ve antiepileptik tedavi başlandı. Yapılan beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde 40 hücre/mm³, protein: 123.9 mg/dl, glukoz: 54 mg/dl, eş zamanlı kan şekeri: 97 mg/dl olarak belirlendi. Gram ve aside dirençli boyamada mikroorganizma görülmedi. Viral ensefalit ön tanısıyla tedaviye asiklovir (3 x 10 mg/kg/gün) eklendi. Yakınlarından, hastanın son 15 gündür İzmir'in Dikili ilçesinde tatilde olduğu ve son altı gündür rahatsızlandığı öğrenildi. Hastada sivrisinek ısırığı öyküsü olmadığı gibi sivrisineklere karşı koruyucu önlemleri almış olduğu ifade edildi. Serum örneği, BNV ensefaliti ön tanısı ile tatarcık humması (Sandfly fever), kene kaynaklı ensefalit ve BNV etkenlerinin çalışılması amacıyla Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı laboratuvarına gönderildi. BOS kültüründe üreme olmayan, BOS'ta herpes simpleks virus tip 1 ve tip 2 PCR incelemesi negatif olan hastanın antibakteriyel ve antiviral tedavisi kesildi. Yoğun bakım ünitesindeki takibi sırasında akut böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, akut gastrointestinal kanama gelişen hastaya destek tedavi verildi. Hastaneye yatışının dokuzuncu gününde BNV test sonucunun pozitif olduğu öğrenilen hasta aynı gün eksitus oldu.

Serolojik Tanı

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarına gönderilen hastanın serum örneklerinde BNV IgM ve IgG antikorları ELISA yöntemiyle (West Nile Virus IgM/IgG; Euroimmun, Almanya) çalışıldı. Diğer flavivirus enfeksiyonlarını ve/veya çapraz reaksiyonları ekarte etmek için ise tatarcık ateşi virusu IgG ve IgM antikorları ELISA yöntemiyle; BNV, Japon ensefaliti, sarı humma ve kene kaynaklı ensefalit viruslarına yönelik IgG ve IgM antikorları da dörtlü mozaik biyoçip formundaki immünofloresans (IFA) yöntemiyle (Flavivirus IgM/IgG; Euroimmun, Almanya) araştırıldı. Hasta serumunda ELISA ile BNV IgM indeks değeri 4.41 (≥ 1 pozitif kabul edilmektedir) ile pozitif ve IgG sonucu negatif olarak saptandı. Doğrulama amacıyla yapılan ELISA/IFA testlerinde diğer viral etkenler için IgM ve IgG negatif bulunurken, 1/10'lük serum dilüsyonunda çalışılan BNV'ye yönelik IgM (+++) pozitif, 1/100'lük serum dilüsyonunda çalışılan IgG sonucu ise negatif olarak tespit edildi. BNV IgM antikor özgüllüğünün doğrulanması için Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalında PRNT uygulandı. Bu yöntemde, BNV NY99-4132 suşu ve Vero hücreleri kullanıldı⁸. PRNT'de, hasta serumunun 1/10 sulandırımının, testte kullanılan 200 pfu/ml virusu %90 oranında nötralize ettiği izlendi ve özgül BNV antikorları pozitif olarak kabul edildi. Serum ve BOS'ta BNV-RNA ve BOS'ta BNV IgM/IgG antikorları çalışılmadı.

TARTIŞMA

Kan-beyin bariyerini geçen nörotropik bir flavivirus olan BNV; olguların %1'inden azında beyin sapında, spinal kordun ön boynuzundaki nöronlarda hasarla sonlanan ciddi nöroinvasif hastalığa neden olur⁹. Ensefalit formunda menenjit formundan daha yüksek komplikasyon ve mortalite oranı gözlenmektedir. BNV ensefaliti kliniğinde yüksek

ateşle birlikte, bilinç ve kişilik değişiklikleri, oryantasyon bozukluğu, fokal nörolojik bulgular (nöbet, dizartri, tremor, ataksi, parkinsonizm, istem dışı hareketler gibi) görülmekte⁹, ancak meninks irritasyon bulguları nadiren saptanmaktadır. Olgumuzda benzer şekilde oryantasyon bozukluğu, bilinç bulanıklığı, tremor görülmüş; ancak BNV enfeksiyonu öncelikli tanılarımız arasında yer almadığından, bu değişikliklerin yüksek ateşe bağlı olabileceği düşünülmüştür. Fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik incelemeler sonucunda hastada ilk tanı olarak santral sinir sistemi enfeksiyonu akla getirilmemiş; yaygın tremorun, öncelikle mevcut yüksek ateş ve esansiyel tremora, daha sonra da epilepsiye sekonder olarak geliştiği düşünülmüştür. BNV'nin nöroinvazif hastalığında görülen BOS bulgularına benzer şekilde, bu olguda da pleositoz ve protein artışı tespit edilirken, glukoz normal değerde saptanmıştır¹⁰. BNV ensefalitinde, bu olguda olduğu gibi radyolojik görüntüleme çoğunlukla normaldir ve taniya yardımcı olmamaktadır¹.

Ülkemizde BNV ile ilgili ilk seroprevalans çalışmaları 1970'li yıllarda başlamış; Ege Bölgesinde %21.5 ve Güneydoğu Anadolu illerinde yaklaşık %40 oranında seropozitiflik saptanmıştır^{5,7}. Son zamanlarda arbovirus enfeksiyonlarının tüm dünyada yeniden gündeme gelmesiyle benzer çalışmalar yeniden hız kazanmıştır. Özer ve arkadaşları² 2007 yılında Şanlıurfa'da 181 erişkinde BNV antikör pozitifliğini %9.4, Ayturan ve arkadaşları³ ise 2009 yılında Ankara'da kan donörlerinde bu oranı %1 olarak bulmuşlardır. Güncel veriler BNV'nin ülkemizin batı, orta, güney ve güneydoğu bölgelerinde (İzmir, Muğla, Antalya, Balıkesir, Ankara, Konya, Adana, Mersin, Yozgat, Sivas, Şanlıurfa) aktivitesini sürdürdüğünü göstermektedir⁵. Olgumuzun, hastaneye başvuruda önce hastalığın kliniğini bozacak herhangi bir nörolojik bulgusunun olmaması ve BNV seroaktivitesi iyi bilinen İzmir'den gelmesi ve ayrıca Eylül 2010 tarihinde Sağlık Bakanlığı tarafından BNV pozitif olguların Dünya Sağlık Örgütüne bildirilmiş olması; bize bu hastada BNV nöroinvazif hastalığı olabileceğini düşündürmüştür^{5,7}. Bu amaçla hastanın Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Laboratuvarına gönderilen serum örneğinde ELISA ve IFA ile BNV IgM pozitifliği saptanmış ve PRNT ile de doğrulanmıştır. Serumda BNV IgM pozitifliği enfeksiyonun 6-9. günleri arasında saptandığında, nöroinvazif hastalık kliniğinin de tipik olarak ilk iki günü içindedir¹¹. Bu bilgiyle uyumlu olarak, olgumuzun hastaneye yatışının üçüncü gününde bilinci kapalı ve entübe iken (semptomların başlamasından dokuz gün sonra) alınan serum örneğinde BNV IgM pozitifliği saptanmıştır.

BNV enfeksiyon kliniğinde nadiren miyokardit, kardiyak problemler, nefrit, entübasyon gerektiren pulmoner yetmezlik ve koagülopatinin eşlik ettiği hemorajik ateş görülebilmektedir^{10,13,14}. Bu olguda benzer şekilde gastrointestinal kanama, akut böbrek yetmezliği ve kardiyopulmoner yetmezlik gelişmiş; ventilatöre bağlanarak gerekli destek tedavi verilmiştir. Brenner ve arkadaşlarının¹⁵ olgusunda olduğu gibi bu olguda da proteinüri, hematüri ve progresif kreatinin yüksekliği (maksimum 4.31 mg/dl) olmuş, ancak farklı olarak olguda idrar çıkışı azalarak kaybolmuş ve bu nedenle hemodiyalizasyon uygulanmıştır. Literatürde benzer olgulara yapılan renal biyopsi ile akut tübüler nekroz gösterilmiştir. Kanama nedeniyle bu olguya renal biyopsi yapılamamıştır. BNV ensefalitinde böbrek yetmezliğine virusun direkt etkisinin veya immün sistem aracılığıyla renal hasara yol açmasının neden olduğu düşünülmektedir¹⁵.

BNV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan özgül bir antiviral ajan yoktur. Ribavirin ve interferon-alfanın etkili olduğunu gösteren olgu raporları olmasına karşın, bu veriler desteklenmemiştir. Çoğunlukla, bizim olgumuzda olduğu gibi, semptomatik destek tedavi önerilmektedir. Nöroinvasif hastalıkta ağır nöron tutulumunun sonucu olarak tedaviye rağmen mortalite yüksektir¹.

Semptomatik BNV enfeksiyonunun nadir görüldüğü ülkemizde bu olgu; BNV'ye bağlı santral sinir sistemi enfeksiyonu olduğu kanıtlanmış üçüncü ancak ölümlü sonuçlandığı bilinen ilk olgudur. 2009-2011 arasında bildirilen immünsüpresif 40 yaşındaki erkek ilk olgunun tanısı BNV RT-PCR; klinik seyri bilinmeyen 62 yaşındaki kadın olgunun tanısı ise PRNT ile doğrulanmıştır^{6,8}. Bugüne kadar yapılmış bütün seroepidemiolojik çalışmalar, ülkemizde BNV aktivitesini saptamış ve 2010 yazından itibaren de yeni olgular fark edilmiştir. Bu nedenle yaz-erken sonbahar döneminde nedeni bilinmeyen yüksek ateş ve bilinç bulanıklığı olan, özellikle yaşlı ve immünsüpresif hastalarda BNV nöroinvasif hastalığı mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmeli, olası olguları gözden kaçırmamak için hasta hikayesi dikkatli alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kramer LD, Li J, Shi PY. West Nile virus. *Lancet Neurol* 2007; 6(2): 171-81.
2. Ozer N, Ergunay K, Simsek F, et al. West Nile virus studies in the Sanliurfa province of Turkey. *J Vector Ecol* 2007; 32(2): 202-6.
3. Ayturan S, Aydoğan S, Ergunay K, Özcebe OI, Us D. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi kan donörlerinde Batı Nil virüsü seroprevalansının araştırılması ve pozitif sonuçların plak redüksiyon nötralizasyon testi ile doğrulanması. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(1): 113-24.
4. Ergünay K, Aydoğan S, Menemenlioğlu D ve ark. Ankara bölgesinde nedeni bilinmeyen merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında Batı Nil virüsünün araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(2): 255-62.
5. Ergunay K, Whitehouse CA, Ozkul A. Current status of human arboviral diseases in Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011; 11(6): 731-41.
6. Arpacı F, Cetin T, Kubar A, et al. West Nile virus infection in a patient with acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2009; 94(Suppl 2): 687, abs. 1813.
7. Kalaycıoğlu H. Türkiye'de görülen West Nile vakalarının epidemiyolojisi. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu. 1-2 Kasım 2010, Ankara. Sempozyum Kitabı, s: 174-83.
8. Ergünay K, Özkul A. Ankara bölgesinde nedeni bilinmeyen santral sinir sistemi enfeksiyonu olgularında saptanan Batı Nil virüsü seropozitifliğinin doğrulanması. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(2): 381-3.
9. Gyure KA. West Nile virus infections. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009; 68(10): 1053-60.
10. DeBiasi RL, Tyler KL. West Nile virus meningoencephalitis. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2(5): 264-75.
11. Davis LE, Beckham JD, Tyler KL. North American encephalitic arboviruses. *Neurol Clin* 2008; 26(3): 727-57.
12. Guarner J, Shieh WJ, Hunter S, et al. Clinicopathologic study and laboratory diagnosis of 23 cases with West Nile virus encephalomyelitis. *Hum Pathol* 2004; 35(8): 983-90.
13. Paddock CD, Nicholson WL, Bhatnagar J, et al. Fatal hemorrhagic fever caused by West Nile virus in the United States. *Clin Infect Dis* 2006; 42(11): 1527-35.
14. Brener ZZ, Harbord NB, Zhuravenko I, et al. Acute renal failure in a patient with West Nile viral encephalitis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(2): 662-3.