

Herpes simplex virus-1 ile ilişkili limbik ensefalit: olgu sunumu

Limbic encephalitis associated with herpes simplex virus-1: a case report

Ayşe Büyükdemirci¹, Necla Tülek¹, Meliha Çağla Sönmezer¹, Şükran Sevim¹, Şebnem Erdinç¹, Günay Ertem¹, Pınar Koşar²

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 01.03.2017

Kabul Tarihi: 14.04.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.295681

Öz

Dünyadaki ölümcül sporadik ensefalitlerin en sık etkeni olan herpes simplex virüs-1 (HSV-1); çift sarmallı DNA virüsüdür. HSV-1 ensefaliti klinik olarak hızlı başlangıçlı ateş, baş ağrısı, bilinç değişiklikleri, nöbetler ve fokal nörolojik belirtiler ile karakterizedir. Benzer semptom ve bulgularla seyreden paraneoplastik ve otoimmün limbik ensefalit ise, tümör veya sinaptik proteinlere karşı oluşan antikorlarla gelişmekte ve bu hastalarda bakteriyel ve viral nedenlerin, özellikle HSV-1'e bağlı gelişen ensefalitin ekarte edilmesi gerekmektedir. Bu makalede HSV-1 virüsü ile ilişkili limbik ensefalit gelişen bir olgu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Herpes simpleks tip I ensefalit, limbik ensefalit, kranial manyetik rezonans görüntüleme

Abstract

Herpes simplex virus-1 (HSV-1) is a double-stranded DNA virus and is the most common cause of fatal sporadic encephalitis world-wide. HSV-1 encephalitis is characterized by rapid onset of fever, headache, altered mental status, seizures and focal neurological symptoms. Paraneoplastic and autoimmune limbic encephalitis is a condition which presents with similar signs and symptoms, and which develops as a result of antibodies raised against the tumor or synaptic proteins. In patients with this condition, bacterial and viral causes should be excluded, particularly HSV-1 encephalitis. In this report, we present a rare case of limbic encephalitis associated with HSV-1 virus.

Keywords: Herpes simplex type 1 encephalitis, limbic encephalitis, cranial magnetic resonance imaging

Giriş

Paraneoplastik nörolojik sendrom; beslenme ve metabolik bozukluklarda, koagülopatilerde, enfeksiyonlar ile kanser ve metastazların seyri sırasında ve ayrıca kemoteropatiklerin yan etkileri ile ilişkili olabilecek nörolojik heterojen bir grup hastalık olarak tanımlanmaktadır. Paraneoplastik ve otoimmün limbik ensefalit (LE) ise akut ya da subakut seyirli, duyuşsal ve davranış değişiklikleri, kısa süreli hafıza problemleri, karmaşık parsiyel nöbetler ve bilişsel işlev bozukluğu ile karakterize; tümör ve merkezi sinir sisteminde yer alan proteinlere karşı immün aracılı bir reaksiyon sonucunda oluşan nadir görülen bir patolojik durum olarak tanımlanmaktadır [1-3]. Paraneoplastik LE olan has-

talarda hücre içi antijenlere karşı antikorlar oluşmakta ve tümörün tipine göre değişmekle birlikte en sık anti-Hu ile anti-Ma2 antikorları tespit edilmektedir [4]. Bunun dışında sinaptik proteinlere karşı oluşan antikorlarla gelişen otoimmün LE'de ise; Anti-NMDA reseptör, AMPA reseptör, Anti-GABA-A reseptör, Anti-GABA-B reseptör, LGI1, Anti-Caspr2 ve Anti-IgLON5'a karşı antikorlar tespit edilmektedir [4]. Paraneoplastik ve otoimmün LE kliniğini taklit eden ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken Herpes simplex virüs-1 (HSV-1) ensefaliti; dünyada fatal sporadik ensefalitlerin en sık nedenidir [5]. Klinik olarak hızlı başlangıçlı olup ateş, baş ağrısı, bilinç değişiklikleri, nöbetler ve fokal nörolojik belirtiler ile karakterizedir. Mevcut an-

tiviral tedaviye rağmen morbidite ve mortalitesi yüksektir [6]. HSV-1 ensefaliti sıklıkla temporal lobu tutmaktadır, limbik sistem tutulumu ise çok nadirdir [5]. Hem LE hem de HSV-1 ensefalitinde tanı klinik semptom ve bulgularla birlikte elektroensefalografi (EEG) ve kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ve beyin omurilik sıvısının (BOS)'daki inflamatuvar değişiklikler ile belirlenmektedir. Benzer klinik semptom ve laboratuvar bulgulara rağmen HSV-1 ensefaliti BOS'da HSV-1 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği saptanması ile LE'den ayrılmaktadır. Burada başlangıçta limbik ensefalit olarak bulgu veren bir HSV-1 ensefalit olgusu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Kırk yaşındaki erkek hasta iki gün önce başlayan ateş, bulantı, kusma şikayetleri nedeniyle dış merkezde yatırılarak takip edilmiş. Bulantısı nedeniyle antiemetik metoklopramid ile birlikte intravenöz (IV) sıvı tedavisi başlanmış. Takibinde ateşin devam etmesi, ajitasyon ve oryantasyon bozukluğunun gelişmesi ile birlikte uykuya meyilli olması nedeniyle santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu ön tanısıyla IV iki gr seftriakson yapılarak kliniğimize sevk edildi. SSS enfeksiyonu ön tanısı ile kabul edilen hastanın kabulünde; genel durumu orta, bilinç açık olup kooperasyon ve oryantasyon bozukluğu mevcuttu. Fizik muayenesinde ateş 38.2°C, nabız 64/dakika, kan basıncı 130/80 mmHg idi ve diğer sistem muayeneleri doğaldı. Hastanın; özgeçmişinde kömür işçiliğinden emeklilik hikayesi ile birlikte soygeçmişinde bir özellik saptanmadı. Göz dibi muayenesi normal olan hastanın LP ile alınan BOS makroskopik incelemesi bulanık ve basıncının ise hafif arttığı tespit edildi. Mikroskopik incelemesinde milimetre küpte 2200 yeni eritrosit ve 90 lökosit (lenfosit hakimiyetinde) saptandı. BOS biyokimyasında; protein 375 mg/dl (15-45 mg/dl) ve glikoz 81 mg/dl (eş zamanlı kan glikozu 123 mg/dl) idi. BOS'un Gram ve Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyamasında mikroorganizma görülmedi. SSS enfeksiyonu ön tanısı ile hastaya ampirik olarak seftriakson 2x2 gr ve asiklovir 3x750 mg IV başlandı. Diğer laboratuvar incelemelerinde; periferik kan lökosit sayısı:13800/mm³, Hb:13.1 g/dl, trombosit:179000/mm³ idi. Eritrosit sedimentasyon hızı: 5 mm/saat ve C-reaktif protein: 2 mg/dl (0-0.8 mg/dl) olan hastanın biyokimyasal parametreleri normal sınırlardaydı. Elektrokardiyogramında ve akciğer grafisinde bir patoloji saptanmadı. Takiplerinde jeneralize tonik klonik nöbeti olması üzerine levetirasetam başlanarak nöbetleri kontrol

altına alındı. İdrar, kan ve BOS kültürlerinde üreme olmadı. Hastanın EEG'si; trasenin çekimi boyunca sol temporal bölgede periyodik lokalize epileptiform deşarjlar ve zaman zaman karşı hemisfer de senkron olarak yayılım gösteren periyodik lateralize epileptiform deşarjlar (PLEDS) izlendi, herpes ensefalitini desteklemektedir şeklinde raporlandı. Kranial MRG'sinde; bilateral hipokampal düzeyde solda insuler kortekse de uzanan T2AG ve FLAIR sekanslarda hiperintens izlenen yaygın lezyon alanları ile birlikte solda hipokampus ve insuler korteks düzeyinde tanımlı lezyon alanlarında difüzyon kısıtlaması görüntülenen hastanın raporu limbik ensefalit ile uyumlu olarak bildirildi. Bunun üzerine paraneoplastik ve otoimmün LE ön tanısıyla kanser ve otoimmün hastalıklar açısından tarama yapılmaya başlandı. Toraks ve batin tomografisi ile skrotal ultrasonografisinde anlamlı bir patoloji saptanmadı. Tümör belirteçleri normal sınırlarda saptandı. BOS moleküller incelemesinde HSV-1 PCR pozitif bildirilen hastanın seftriakson tedavisi kesilerek asiklovir tedavisi 14 güne tamamlandı. Otoimmün LE açısından tetkikleri planlandı ancak bilinci açık koopere ve oryante olan hastada motor ve duysal bir patoloji saptanmaması, asiklovir tedavisine tam yanıt alınması ile birlikte BOS'da HSV-1 PCR pozitif bildirilmesi nedeniyle tetkikleri iptal edildi. Tedavi sonunda bilinç açık koopere ve oryante olarak taburcu edilen hastanın bir ay sonraki kontrolünde patolojik bir semptom ve bulgu saptanmadı.

Tartışma

Bu olgu HSV-1'e bağlı olarak nadir gelişen bir tablo olan LE bulguları olması nedeni ile sunulmuştur. HSV-1; dünyada ölümcül sporodik ensefalitlerin en sık nedenidir [6]. Klinik olarak hızlı başlangıçlı olup ateş, baş ağrısı, bilinç değişiklikleri, nöbetler ve fokal nörolojik belirtiler ile karakterizedir [6]. Yenidoğan döneminde ise HSV-2'de ensefalit nedeni olarak saptanmakta ve HSV-2 daha önemli nörolojik bozukluklara neden olmaktadır [7]. HSV-1 ensefalitli hastaların BOS incelemelerinde; lenfositik pleositoz, eritrosit sayısında artış (%84) ve protein yüksekliği ile birlikte glikoz normal sınırlardadır, glikoz düşüklüğü durumunda HSV-1 dışındaki diğer nedenler düşünülmelidir [8]. Hastalığın erken döneminde, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda BOS bulgularının normal olduğu, klinik şüphe yüksekse LP tekrarlanması önerilmektedir [9,10]. LE'de ise HSV-1 ensefalitine benzer BOS bulguları saptanmaktadır, tanı için BOS; sitoloji ve antikör

testleri açısından değerlendirilmelidir. Antikor testleri ise araştırma laboratuvarlarında yapılabilmekte, negatif sonuçlar tanıyı ekarte etmemekte ve bu hastalarda bakteriyel ve viral nedenlerin de ekarte edilmesi gerekmektedir [4]. HSV-1 ensefalitinde hastalığın erken döneminde BOS'da HSV-DNA PCR pozitifliği %98 sensitivite ve %94-100 spesifiteye sahip altın standart bir tetkiktir. Antiviral tedavi alan hastalarda da iki hafta boyunca BOS'da PCR pozitifliği saptanabilir [11,12]. HSV-1 ensefalitli hastalarda mortalitenin %70 olduğu ve antiviral tedaviyle birlikte %20-30'lara düştüğü belirtilmektedir [4]. Erken tedavi önemlidir, bu nedenle bizim vakamızda olduğu gibi akut başlangıç ve BOS bulguları değerlendirilip klinik şüphe durumunda BOS PCR sonucu beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. Kranial MRG ise; serebrovasküler olay, metastatik hastalık ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi için oldukça anlamlıdır. Paraneoplastik veya otoimmün ensefalitli hastalarda karakteristik MRG bulguları; medial temporal lob ve / veya beyin sapında FLAIR veya T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal hiperintensiteleri görülmekte ancak bu bulguların sensitif ve spesifik olmadığı belirtilmektedir [1,2]. HSV-1 ensefalitinde kranial MRG'da tek taraflı temporal lob tutulumunun güçlü bir kanıt olduğu ve yüksek sensitivite ile spesifiteye sahiptir [13]. Bizim vakamızda ise kranial MRG'de; bilateral hipokampal düzeyde solda insuler kortekse de uzanan T2AG ve FLAIR sekanslarda hiperintens izlenen yaygın lezyon alanları ile birlikte solda hipokampus ve insuler korteks düzeyinde tanımlı lezyon alanlarında diffüzyon kısıtlaması ve LE ile uyumlu olduğu raporlandı. HSV-1 ensefalitinde ekstratemporal lob tutulumu nadir olarak bildirilmiştir. P. Navin ve ark. [14] bildirdiği bir vakada kranial MRG'de sağ talamusda kontrast tutulumu görülmüştür. Bir başka vakada ise kranial MRG'de T2 sekanslarda bilateral temporal lob ve ponsta tutulum saptanmıştır [15]. Y. Ono ve ark. [16] bildirdiği bir HSV-1 ensefalitinde ise kranial MRG'de bazal ganglion ve beyaz cevher tutulumu saptanmıştır. Retrospektif olarak 12 yıllık bir süreçte 20 HSV-1 ensefalitli hastanın 15'inde (%75) anormal MRG bulguları ve beş hastada (%25) ise MRG normal olarak raporlanmış. Anormal MRG bulguların olan dört hastada sadece temporal lob, sekiz hastada temporal lob ile birlikte ekstratemporal lob ve üç hastada ise sadece ekstratemporal lob tutulumu gösterilmiştir [17]. Bizim olgumuzda ise HSV-1 ensefaliti için alışılmışın dışında;

ekstratemporal lob tutulumu saptandı.

LE ve HSV-1 ensefalitinde EEG nonpesifik; fokal veya jeneralize yavaşlama, epileptiform aktivite ve PLEDS saptanmaktadır [2]. Bizim hastamızda da olduğu gibi HSV-1 ensefalitli hastalarının EEG bulgularının değerlendirilmiş; sıklıkla BLEDS saptandığı ve spesifik olmadığı bildirilmiştir [18]. LE ve HSV-1 ensefaliti benzer klinik semptom ve bulgularla birlikte; BOS, EEG ve kranial MRG bulguları ile ayırt edilememektedir. LE nedenlerinden biride HSV-1 olup ikisinin ayrımında; BOS HSV-1 PCR pozitif olması veya paraneoplastik ile otoimmün LE'de ise altta yatan tümör veya antikor pozitifliğinin saptanmasıyla ayrılmaktadır. Benzer semptom ve bulgulara rağmen tedavi yaklaşımı oldukça farklı ve ikisinin ayrımının hızla yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak; HSV-1 ensefalitinde alışılmışın dışında görüntüleme bulguları olabilir. Mortalitesi yüksek olan bu hastalıkta sadece görüntüleme ile tanı koymak ya da tanıyı dışlamak hasta için olumsuz sonuçlara yol açabilir. Klinik olarak HSV-1 ensefaliti düşünülüyorsa bir an önce mikrobiyolojik olarak tanıya gidilmeli ve tedavi başlanmalıdır. Limbik ensefalitin etiyojisinde de HSV-1'in rol oynayabileceği unutulmamalıdır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Barnett EM, Jacobsen G, Evans G, et al. Herpes simplex encephalitis in the temporal cortex and limbic system after trigeminal nerve inoculation. J Infect Dis 1994; 169:782.
2. Stanberry LR, Floyd-Reising SA, Connelly BL, et al. Herpes simplex viremia: report of eight pediatric cases and review of the literature. Clin Infect Dis 1994; 18:401.
3. Harel L, Smetana Z, Prais D, et al. Presence of viremia in patients with primary herpetic gingivostomatitis. Clin Infect Dis 2004; 39:636.
4. Robyn S Klein, MD, PhD. Herpes simplex virus type 1 encephalitis. UpToDate May 2016.
5. Fisher CM. Hypomanic symptoms caused by herpes simplex encephalitis. Neurology 1996; 47:1374.
6. Hanley DF, Johnson RT, Whitley RJ. Yes, brain biopsy should be a prerequisite for herpes simplex encephalitis treatment. Arch Neurol 1987; 44:1289.

7. Corey L, Whitley RJ, Stone EF, et al. Difference between herpes simplex virus type 1 and type 2 neonatal encephalitis in neurological outcome. *Lancet* 1988; 1:1.
8. Nahmias AJ, Whitley RJ, Visintine AN, et al. Herpes simplex virus encephalitis: laboratory evaluations and their diagnostic significance. *J Infect Dis* 1982; 145:829.
9. Bradford RD, Pettit AC, Wright PW, et al. Herpes simplex encephalitis during treatment with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Clin Infect Dis* 2009; 49:924.
10. Razavi B, Razavi M. Herpes simplex encephalitis-an atypical case. *Infection* 2001; 29:357.
11. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2:57A.
12. Boivin G. Diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2:48A.
13. Levitz RE. Herpes simplex encephalitis: a review. *Heart Lung* 1998; 27:209.
14. Patrick Navin, Norman Delanty, Paul Brennan, et al. Herpes simplex virus encephalitis involving the right thalamus. *BMJ Case Rep*. 2013 Jun 19; 010206.
15. Suresh Thirunavukarasu. Temporal and Pontine Involvement in a Case of Herpes Simplex Encephalitis, Presenting as Kluver Bucy Syndrome. *J Clin Imaging Sci*. 2011; 1: 43.
16. Yoichi Ono, Yasuhiro Manabe, Hirotake Nishimura, et al. Unusual progression of herpes simplex encephalitis with basal ganglia and extensive white matter involvement. *Neurol Int*. 2009 Nov 16;1.
17. Wasay M, Mekan SF, Khelaeni B, et al. Extra temporal involvement in herpes simplex encephalitis. *Eur J Neurol* 2005; 12:475.
18. Lai CW, Gragasin ME. Electroencephalography in herpes simplex encephalitis. *J Clin Neurophysiol*. 1988 Jan; 5:87-103.

Sorumlu Yazar: Ayşe Büyükdemirci, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Ulucanlar Cad, Altındağ, Ankara, Türkiye

E-mail: drayseatay@hotmail.com