

## Muhtemel Sporadik Creutzfeldt-Jakob Hastalığında Herpes Simpleks Virüs Antikor Pozitifliği

Şevki Şahin<sup>1</sup>, Nilgün Çınar<sup>1</sup>, Aslı Karadeniz<sup>2</sup>, Sibel Karşıdağ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D. ve <sup>2</sup>İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. İletişim, Şevki ŞAHİN Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D. Tel:444 0 620 E-posta: drsahin@gmail.com

### Sayın Editör,

Sporadik Creutzfeldt Jakob Hastalığı (sCJH), prion proteininin yanlış katlanması sonucu ortaya çıkan, santral sinir sisteminin ilerleyici ve ölümcül bir hastalığıdır. Önceki yıllarda asiklovir tedavisine yanıtız Herpes Simpleks Virüs (HSV) ensefaliti ile sCJH birlikteliği literatürde bildirilmiştir (1, 2). Bu bilgiler ışığında, son beş yıl içerisinde kliniğimizde takip edilen sCJD olgularımızda HSV antikorlarını araştırmayı ve klinik gidişatlarını tanımlamayı amaçladık.

Toplam dört hasta (yaş aralığı: 61-77 yaş, erkek / kadın oranı: 1/3) subakut gelişen mental durum değişiklikleri ve konuşma bozuklukları ile tarafımıza getirildi. Hastalarda, birkaç hafta içerisinde kişilik değişikliği ve miyoklonus ile karakterize hızlı ilerleyici bir demans tablosu gelişti. Beyin manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında, iki olguda oksipital lobda 'ribbon' işareti, bir olguda bazal gangliyonlarda sinyal artışı gösterildi, bir olguda özgül bir bulgu gösterilemedi. Seri elektroensefalografi kayıtlarında, tüm olgularda, tipik periyodik keskin yavaş dalga kompleksleri gösterildi. Hastaların hiç birinde CJH ya da diğer nörodejeneratif hastalıklara ait aile öyküsü saptanmadı. Hastalarda prion proteini gen mutasyonu incelemesi yapılmadı. Hastaların tümünde beyin-omurilik sıvısının (BOS) immünolojik analizinde 14-3-3 proteini pozitif olarak bulundu. İntratekal HSV antikorunu sentezinin araştırılması için, eşzamanlı kan ve BOS örnekleri alınarak antikor indeksi (AI) hesaplandı. İki olguda HSV IgG indeksi 1.3 den fazla bulundu (aralık değer: 0.7-1.3). Diğer olgularda normal sınırlar içinde idi. Ortalama BOS protein düzeyleri, HSV antikor sentezi pozitif olarak kabul edilen iki olguda da yüksek bulundu (aralık değer: 0-45 mg/dl). Olguların hiçbirinde BOS'da inflamatuvar hücre reaksiyonu görülmedi. Hastaların detaylı bilgileri Tablo.1'de özetlenmiştir.

Hasta (n:4)	Yaş (yıl)	Cinsiyet	BOS protein düzeyi (mg/dl)	MR Bulgusu	HSV Tip 1-2 IgG AI	Yaşam süresi (ay)
M.T.	77	Kadın	105	Ribbon işareti +	1.4	2
H.T.	61	Kadın	128.1	Özellik yok	2.2	3
E.C.	76	Kadın	36.3	Ribbon işareti +	0,7	6
N.Ü.	69	Erkek	57	Bazal ganglion hiperantinsitesi	0,6	21

**Tablo 1.** Hastaların özellikleri

Tüm olguların BOS incelemesinde; paraneoplastik ve otoimmün ensefalit antikor panelleri (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-MA2, CV2, amfizinin / voltaj kapılı kalsiyum ve potasyum kanalı antikorları, NMDA, GABA, LG11 reseptör antikorları) negatif bulundu.

Otopsi ve genetik inceleme yapılmadığı için elimizdeki veriler ile bu olgulardaki tanımımız 'muhtemel' sCJD olmuştur. Hastaların hiçbirinin inisiyal klinik, radyolojik, elektrografik ve BOS analizi bulguları HSV ensefaliti düşünülmediği için antiviral tedavi ne ilk başvuruda ne de antikor incelemesinin sonuçlandıktan sonra verilmedi.

---

İlk belirtiler ortaya çıktıktan sonra, BOS'da pozitif HSV antikör sentezi saptanan iki olguda survi ortalaması 2.5 ay, diğerlerinde ise ortalama 13.5 ay olarak bulundu. İncelediğimiz dört sCJH olgusunun ikisinde HSV'ye karşı immün yanıt gösterildi. Bu olguların BOS protein düzeyi diğerlerinin neredeyse iki katı yükseklikteydi ve hayatta kalma süreleri çok daha kısaydı. Hsichet ark. tarafından 1996'da tarafından ilk tanımlanmasından bu yana sCJH ve HSV ensefaliti arasındaki ilişki üzerine henüz net bir fikir birliği yoktur (3). HSV ensefaliti ve sCJH birbirlerinin ortaya çıkışını tetikleyebilir ya da nöroimmünolojik mekanizmalarla gidişatlarını kötüleştirebilir. Ayrıca çok nadir bir klinik antite olan -kronik HSV ensefaliti- de bu olgularda göz önünde bulundurulmalıdır (4). Ülkemizde otopsinin tanısal algoritmide hak ettiği yerde olmaması bu olgularda kesin tanıya ulaşmamızın önündeki en önemli engeldir. Daha çok hasta içeren gruplarda, ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** birliktelik, infeksiyon, sCJH, HSV.

### **Kaynaklar**

1. Pollak L, Shabazov E, Mendlovic S, Rabey MJ. Herpes simplex encephalitis as initial presentation of Creutzfeldt-Jakob disease. *Isr Med Assoc J* 2008;10:392-394.
2. Brecher K, Stopa EG, Kenney K. Concurrent Herpes simplex virus encephalitis and Creutzfeldt-Jakob disease. *J NeurolNeurosurgPsych* 1998;64:418-419.
3. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ Jr, et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinalfluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996;335:924-930.
4. Adamo MA, Abraham L, Pollack IF. Chronic granulomatous herpes encephalitis: a rare entity posing a diagnostic challenge. *J Neurosurg Pediatr* 2011;8(4):402-406.

## Herpes Simplex Virus Antibody Positivity in Probable Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease

Şevki Şahin<sup>1</sup>, Nilgün Çınar<sup>1</sup>, Aslı Karadeniz<sup>2</sup>, Sibel Karşıdağ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Maltepe University, Faculty of Medicine, Department of Neurology and <sup>2</sup>Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.  
Contact: Şevki Şahin <sup>1</sup>Maltepe University, Faculty of Medicine, Department of Neurology. Phn:444 0 620 E-mail: drsahin@gmail.com

### Dear Editor,

Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) is a progressive and fatal disease of the central nervous system originated from misfolding of prion protein. The concurrency of herpes simplex virus (HSV) encephalitis who unresponsive to acyclovir and sCJD cases have been reported before (1, 2). In the light of this knowledge, we investigated the HSV antibodies in our cases of sCJD who followed in our clinic in the last five years. Also, we aimed to illustrate clinical prognosis of these cases.

Four patients (ages between 61-77 years, male/female ratio:1/3 ) were admitted with subacute changes in mental status and speech disturbances. They developed a rapidly progressive dementia characterised by personality change and myoclonus into the couple of week. Brain magnetic resonance imaging studies showed ribbon sign in occipital lobe in two cases, increased signal in the basal ganglia in one case and no findings in other case. Serial electroencephalography recordings showed typical periodic sharp wave complexes in all cases. The family history of CJD or other neurodegenerative diseases was not detected any patient. Prion protein gene mutation analysis did not establish in any patient.

Analysis of cerebrospinal fluid (CSF) immunoassay of the patients were positive for 14-3-3 protein. Simultaneous blood and CSF samples were taken and antibody index was calculated for the investigation of intrathecal antibody synthesis of HSV. HSV IgG antibody indexes were found higher than 1.3 in two patients (range: 0.7-1.3), it was in the normal limits in other cases. Mean CSF protein levels were higher in both HSV plus cases (range: 0-45 mg/dl). Inflammatory cell reaction did not observed in CSF examination any patient. Detailed information of the patients are summarized in Table 1.

Patient (n:4)	Age (year)	Sex	Protein level of CSF (mg/dl)	MR Findings	HSV Type 1-2 IgG AI	Survival time (month)
M.T.	77	Female	105	Ribbon sign +	1.4	2
H.T.	61	Female	128.1	No spesific feature	2.2	3
E.C.	76	Female	36.3	Ribbon sign +	0,7	6
N.Ü.	69	Male	57	Basal ganglia hyperintensity	0,6	21

**Table 1.** Characteristics of patients.

The panel of paraneoplastic and autoimmune encephalitis antibodies (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Ma2, CV2, amfifizin / voltage gated calcium and potassium channel antibodies, receptor antibodies against to NMDA, GABA, LGI1) of CSF were found as negative in all cases.

Because of autopsy and genetical analysis were not performed in these cases, the diagnosis was established as 'probable' sCJD based on the available data. None of the patients showed clinical, radiological, electroencephalographic and CSF findings of HSV encephalitis, so antiviral treatment did not start neither on admission nor after the results of antibody examination.

The patients who have higher HSV IgG-AI level, died within 2.5 months after initial symptoms were appeared. The other two patients survived approximately 13.5 months after diagnosis.

We investigated four sCJD cases and immune response against to HSV has been shown in two of them. Protein level of CSF was found almost two fold higher and survival time of these cases was more shorter than others. There is no clear consensus on the relationship between sCJD and HSV encephalitis since first description by Hsich et al. in 1996 (3). HSV encephalitis and sCJD may stimulate occurrence of each other or they might worsen their course by the neuroimmunological mechanisms. Also, -chronic HSV encephalitis- which is a very rare clinical entity should be considered in these patients (4). Our most important handicap is that the autopsy isn't valued enough on diagnostic algorithms to reach the precise diagnosis in our country. Further studies including more patients are needed.

**Key words :** concurrence, infection, sCJD, HSV

### References

1. Pollak L, Shabazov E, Mendlovic S, Rabey MJ. Herpes simplex encephalitis as initial presentation of Creutzfeldt-Jakob disease. *Isr Med Assoc J* 2008;10:392-394.
2. Brecher K, Stopa EG, Kenney K. Concurrent Herpes simplex virus encephalitis and Creutzfeldt-Jakob disease. *J NeurolNeurosurgPsych* 1998;64:418-419.
3. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ Jr, et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996;335:924-930.
4. Adamo MA, Abraham L, Pollack IF. Chronic granulomatous herpes encephalitis: a rare entity posing a diagnostic challenge. *J Neurosurg Pediatr* 2011;8(4):402-406.