

Zona zoster enfeksiyonu sırasında gelişen aseptik menenjit

Aseptic meningitis due to zona zoster infection

Adem Karbuz, Halil Özdemir, Gül Kazancı*, Göksel Vatanserver*, Ergin Çiftçi, Erdal Ince, Ülker Doğru

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Zona zoster, immün sistemi sağlam olan çocuklarda sıklıkla iyi seyirli bir hastalıktır. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda ise yaygın olma riski taşır. Zona zoster, hem immün sistemi sağlam, hem de immün sistemi baskılanmış çocuklarda nadiren miyelit, aseptik menenjit, ansefalit ve ventrikülit gibi nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. On yedi yaşında talasemi major nedeniyle kemik iliği transplantasyonu yapılmış olan kız hasta, ateş, sağ göğüs ön yüzü ve koltuk altında kaşıntılı döküntüler ile hastanemize başvurdu. Hastaya klinik olarak zona zoster tanısı konuldu. İzlemede şiddetli baş ağrısı ve kusmaları oldu. Hastada ense sertliği ve meninks irritasyon bulguları saptandı ve lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısında pleositoz ve protein yüksekliği görüldü. Beyin omurilik sıvısında VZV-PCR pozitif saptanması üzerine zona zosterle ilgili aseptik menenjit tanısı doğrulandı. On gün asiklovir verilen hasta sekelsiz olarak iyileşti. Zona zoster gelişen immün sistemi baskılanmış çocuklarda baş ağrısı ve kusma gibi belirtiler ortaya çıkarsa aseptik menenjit gibi nörolojik komplikasyonların gelişebileceği akıld tutulmalıdır. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 143-6*)

Anahtar sözcükler: Aseptik menenjit, immün baskılanmış çocuk, zona zoster

Summary

Zona Zoster, is a mostly benign disease in immunocompetent children. Those of in immunocompromised children, there is a risk of dissemination. Zona zoster, scarcely causes some neurological complications such as myelitis, aseptic meningitis, encephalitis and ventriculitis in both immunocompetent and immunocompromised children. A 17-year-old girl who had bone marrow transplantation for thalasemia major was admitted to our hospital with fever, itchy rash on the right chest and axillary region and diagnosed as zona zoster. She had severe headache and vomiting on follow-up. We performed lumbar puncture because of the neck stiffness and meningeal irritation signs, pleocytosis and protein elevation were detected in the cerebrospinal fluid (CSF). The diagnosis of aseptic meningitis due to zona zoster was confirmed by VZV-PCR in the CSF. She cured without sequele after the administration of acyclovir treatment for 10 days. If symptoms such as headache and vomiting develop in immunocompromised children with zona zoster, neurological complications like aseptic meningitis should be remembered. (*Türk Arch Ped 2012; 47: 143-6*)

Key words: Aseptic meningitis, immunocompromised child, zona zoster

Giriş

Varicella zoster virüsü (VZV), su çiçeği ve zona zoster (ZZ) enfeksiyonunun nedenidir. Birincil VZV enfeksiyonu su çiçeğine neden olur. Su çiçeği enfeksiyonu geçirildiği sırada virüs spinal sinirlerin arka kök ganglionlarına ve kranial sinirlerin duysal ganglionlarına yerleşir. Virüs, bu ganglionlarda sessiz bir şekilde ömür boyu kalır. Sessiz kalan virüsün etkinleşerek, duyu sinirleri aksonu içinde deriye ulaşması ve döküntü oluşturması ZZ gelişimine neden olur.

Sessiz kalan virüsün etkinleşmesi için artmış yaş ve hücrel immün sistemde zayıflamaya neden olan durumlar iyi tanımlanmış risk etmenleridir. Zona zoster enfeksiyonları önceden sağlıklı çocuklarda sıklıkla kendiliğinden iyileşen iyi seyirli bir klinik tablo oluşturur. Ancak, immün sistemi baskılanmış çocuklarda yaygın enfeksiyona neden olarak ölümcül seyretme riski taşır. Bu nedenle immün yetersizliği olan ZZ enfeksiyonu bulunan çocuklarda asiklovir tedavisi kullanılmaktadır. Hastalık immün yetersizlikli çocuklarda da asiklovir tedavisi ile genellikle iyi bir seyir gösterir (1).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Adem Karbuz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 595 68 12 Fax: +90 312 319 14 40 E-posta: karbuzadem@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 24.06.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19.08.2010

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

Zona zoster enfeksiyonları iyi seyirli bir klinik gidiş göstermesine rağmen nadiren bazı komplikasyonlara yol açabilir. Ortaya çıkan komplikasyonlar döküntü alanının ikincil enfeksiyonu, hastalığın yayılması, tutulan sinirin işlev bozukluğu veya sinirin uyardığı bölgede gelişen lezyonların neden olduğu bozukluklar veya virüsün merkezi sinir sistemine yayılması ile ilişkili olabilir (2,3). Herpes enfeksiyonu sonrası gelişen nöralji erişkinlerde iyi bilinen ve sık görülen bir komplikasyon olmasına karşın çocukluk yaş grubunda çok nadir görülmektedir (1). Zona zoster enfeksiyonu ile ilişkili olarak bildirilmiş merkezi sinir sistemi (MSS) komplikasyonları miyelit, aseptik menenjit, ansefalit ve ventrikülittir (2,3). Bu yazıda talasemi major nedeniyle yedi ay önce kemik iliği nakli yapılmış ve ZZ enfeksiyonu sırasında menenjit bulguları gelişen bir hasta sunulmuş ve bu konudaki literatürler gözden geçirilmiştir.

Olgu

On yedi yaşındaki kız olgu, ateş, sağ göğüs ön yüzü ve koltuk altında kaşıntılı döküntüler ile hastanemize başvurdu. Üç gün önce göğüs ön yüzünde kızamık ve kaşıntılı döküntüleri başlamış; döküntülerinin başlamasından iki gün sonra ateşi yükselmiş, baş ağrısı ve kusma ortaya çıkmış. Baş ağrısı özellikle iki taraflı frontal bölgede daha şiddetli olarak hissediliyordu. Kusma yediklerini içeriyor ve bazen safralı imiş. Olgu bir yaşında talasemi major tanısı almıştı ve yedi ay önce kardeşinden tam uyumlu kemik iliği nakli yapılmıştı. Kemik iliği nakli sonrasında koruyucu olarak flukonazol, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) ve asiklovir başlanmıştı. İmmün süpresif ilaç olarak siklosporin A başlanmıştı. Kemik iliği nakli



Resim 1. Sağ göğüs ön yüzünde torakal dördüncü ve beşinci dermatomları tutan, orta hattı geçmeyen eritemli zemin üzerinde gelişmiş, gruplar oluşturmuş veziküler döküntü ve orta hattı geçen birkaç adet veziküler döküntü

sorunsuz olarak seyretmiş ve flukonazol 75. gününde kesilmişti. Döküntüler başlamadan 20 gün önce asiklovir ve siklosporin A kesilmişti, halen TMP-SMX almakta idi. İlkokul öğrenimi sırasında su çiçeği geçirmişti.

Fizik incelemede fizik gelişimi yaşına uygundu. Vücut sıcaklığı 36,2 °C (koltuk altı), kan basıncı 110/60 mmHg, kalp hızı 98/dak, solunum hızı 18/dak idi. Sağ göğüs ön yüzünde torakal dördüncü ve beşinci dermatomları tutan, orta hattı geçmeyen ZZ ile uyumlu eritemli zemin üzerinde gelişmiş, gruplar oluşturmuş veziküler döküntüsü vardı. Zona döküntüsü dışında gövde ön yüzünde orta hattın karşısında bir kaç adet veziküler döküntü vardı (Resim 1). Meninks iritasyon bulguları şüpheli pozitif idi. Diğer sistem bulguları normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 10,6 g/dL, beyaz küre sayısı 10 300/mm³, trombosit sayısı 350 000/mm³, eritrosit çökme hızı 14 mm/sa, C-reaktif protein 0,17 mg/dL idi. Periferik yaymada nötrofil %50, lenfosit %44, monosit %4 ve çomak %2 olarak saptandı. Tam idrar incelemesi, böbrek işlev testleri, karaciğer enzimleri ve elektrolitler normal sınırlarda idi.

Olguda bu bulgular ile ZZ enfeksiyonu tanısı kondu ve immün baskılanması olduğundan damardan asiklovir tedavisi (1500 mg/m²/gün, üç dozda) başlandı. Olgunun izleminde ateş yüksekliği devam etti, ciddi baş ağrısının olduğu ve kusmanın devam ettiği gözlemlendi. Yatışından yaklaşık sekiz saat sonra yapılan muayenesinde meninks iritasyon bulgularının şüpheye yer bırakmayacak şekilde pozitif olduğu belirlendi. Göz dibi incelemesi normal bulundu. Meninks iritasyon bulgularının pozitif olması dışında nörolojik muayenesinde anormal bulgu saptanmadı. Menenjit düşünülerek lumbal ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; BOS berrak görünümde, hücre sayısı 330/mm³ (lenfosit %80, nötrofil %20), protein 243 mg/dL, glüköz 76 mg/dL (eş zamanlı kan glükozu 156 mg/dL) idi. Beyin omurilik sıvısı kültürü gönderildi. Beyin omurilik sıvısı ve kanda VZV, enterovirüs ve BOS herpes simpleks virüs (HSV) polimeraz zincir reaksiyon (PCR) incelemesi için örnek gönderildi. Beyin omurilik sıvısı bulgularına göre VZV aseptik menenjiti düşünülerek damardan asiklovir tedavisine aynı dozdan devam edildi ve baş ağrısı nedeniyle ibuprofen düzenli olarak başlandı.

Olgunun bundan sonraki klinik izleminde ateş yüksekliği, baş ağrısı ve kusma aynı şiddette üç gün devam etti. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi normal bulundu. Beyin omurilik sıvısı kültüründe üreme olmadı, BOS ve kan VZV PCR pozitif, enterovirüs PCR negatif ve BOS HSV PCR negatif olarak saptandı. Bu sonuçlara göre yaygın ZZ ve VZV aseptik menenjiti tanısı kondu. Üçüncü günden sonra ateş düşmeye başladı, baş ağrısı ve kusmalar giderek azaldı. Yatışının altıncı gününde ateş tamamen düştü, baş ağrısı ve kusması düzeldi. Cilt lezyonları bu süre içinde kabuklanmaya başladı. Olgunun klinik bulgularının düzelmesi nedeniyle, 10. gün asiklovir tedavisi kesildi. Bir ay sonraki kontrolünde yakınması yoktu ve fizik incelemesi normaldi.

Tartışma

Çocukluk yaş grubunda erişkinlere göre ZZ daha az görülen bir hastalıktır. Görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Çocukluk yaş grubunda görülen ZZ enfeksiyonlarının önemli bir kısmı immün baskılanma yaratan hastalıklar veya tedavilerle ilişlidir. İntrauterin dönemde veya yaşamın ilk bir yılı içinde su çiçeği geçirilmesi de çocukluk yaş grubunda ZZ görülmesi için belirlenmiş risk etmenleridir. Önceden sağlıklı olan çocuklarda ZZ enfeksiyonları hafif seyirli, 1-2 haftada düzelen bir hastalık tablosuna neden olur. Önceden immün baskılanması olan çocuklarda ise yaygın olabilir ve çok sayıda organı tutan, ölümcül seyredabilen bir hastalık tablosuna yol açabilir. Ancak immün baskılanması olan çocuklarda da erken başlanmış asiklovir tedavisi ile iyi seyirli bir hastalık biçiminde seyeder.

Zona zoster enfeksiyonuna bağlı çeşitli komplikasyonlar görülebilir. Döküntü alanının ikincil enfeksiyonu, yaygın hastalık gelişimi ve sinir sisteminin tulumuna bağlı olarak komplikasyonlar görülmektedir. Sinir sistemi komplikasyonları tutulan sinirin işlev bozukluğuna veya tutulan sinirin uyarıldığı bölgede döküntünün neden olduğu hasara veya virüsün MSS yayılımına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (2,4).

Trigeminal sinirin oftalmik dalında ZZ geliştiğinde keratit ve körlük, trigeminal sinirin maksiller veya mandibüler dalının tulumunda osteonekroz ve diş dökülmesi, fasiyal sinir tutulumunda dış kulak yolu ve sert damakta döküntü ve fasiyal paralizisi (Ramsay Hunt sendromu), okülomotor sinir tutulumunda oftalmopleji, optik nörit veya her ikisi birlikte görülebilmektedir. Zona zoster enfeksiyonu geçirildikten sonraki haftalar içinde küçük damar vaskülitine bağlı olarak alt grup kraniyal sinir paralizileri gelişebilir. Servikal sinirlerde gelişen ZZ enfeksiyonu sırasında nadiren kolda güçsüzlük (zoster paralizisi denir) ve daha da seyrek olarak diyafragma paralizisi görülebilir. Lumbosakral sinir ZZ enfeksiyonu sırasında nadiren bacakta kuvvet kaybı, mesane ve bağırsak sfinkter işlev bozukluğu gelişebilmektedir (2).

Zona zoster enfeksiyonuna bağlı MSS komplikasyonları daha seyrek görülmektedir. Miyelit, aseptik menenjit, ansefalit ve ventrikülit ZZ'ye bağlı gelişen MSS komplikasyonlarıdır (2,4,5). Miyelit ve aseptik menenjitin virüsün olasılıkla ilgili sinir içinden doğrudan olarak MSS yayılımına bağlı olduğu düşünölmektedir, ansefalit oluşumundaki temel mekanizma virüse bağlı vaskülopati gelişimidir (7). Zona zoster enfeksiyonu ile ilişkili nörolojik komplikasyonlar, döküntülerin ortaya çıktığı akut evrede görülebileceği gibi, lezyonların iyileşmesinden sonraki haftalar veya aylar içerisinde de oluşabilir (8).

Zona zoster sırasında aseptik menenjit gelişimi hem immün baskılanması olan hem de olmayan olgularda tanımlanmıştır (3,9,10). Aşı virüsü ile gelişen ZZ enfeksiyonu sırasında da aseptik menenjit geliştiği bildirilmiştir (11). Takayama ve ark. (3) sekiz yıllık sürede izledikleri olgu grubunda immünite baskılanması olan ve ZZ gelişmiş 49 hastanın ikisinde (%4,3),

immünitesi normal olan ve ZZ gelişmiş 45 hastanın üçünde (%6,7) aseptik menenjit geliştiğini bildirmişlerdir. Menenjit bulguları döküntü çıkmadan başlayabilir, döküntü ile eş zamanlı olabilir veya döküntünün başlamasından sonraki günler içinde gelişebilir (12). Nadiren döküntü olmadan aseptik menenjit gelişebilir (13,14). Döküntünün yeri ile aseptik menenjit gelişimi arasında bir ilişki bulunmamıştır (3). Ramsay Hunt sendromu ile aseptik menenjitin birlikte görülebildiği bildirilmiştir (15).

Zona zoster enfeksiyonuna eşlik eden aseptik menenjitte klinik olarak klasik menenjit bulguları ortaya çıkar. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde lenfosit üstünlüğünde beyaz küre taşı görülür, BOS proteini normal veya yüksek, glükoz düzeyi ise normaldir (4,11,16). İmmün baskılanması olmayan 50 erişkin olguda yapılan bir çalışmada, olguların hiç birinde klinik olarak miyelit, aseptik menenjit veya ansefalit bulgusu olmamasına rağmen 21 (%42) olguda pleositoz, 12 (%24) olguda ise protein artışı saptanmıştır (17). Kesin tanı klinik bulgularla birlikte BOS'ta VZV DNA'sının PCR ile gösterilmesi ile konulur (18). Burada sunduğumuz hastada döküntüler ve aseptik menenjit eş zamanlı olarak ortaya çıkmıştır ve hastanın BOS incelemeleri aseptik menenjit ile uyumludur. Beyin omurilik sıvısı PCR incelemesinde VZV DNA'sının pozitif olması ile tanı konulmuştur.

Zona zoster enfeksiyonuna eşlik eden aseptik menenjit tedavisinde asiklovir kullanılmaktadır, ancak tedavi süresi konusunda kesin bir görüş birliği yoktur, genelde 10 günlük tedavi önerilmektedir (11,12,16,19,20). Tedavi ile seyir oldukça iyidir. Burada sunduğumuz olguda 10 gün damardan asiklovir tedavisi verilmiş ve olguda hiçbir sekel olmadan tamamen iyileşme olmuştur.

Zona zoster enfeksiyonu sırasında hem immün baskılanması olan, hem de immünitesi normal olan çocuklarda nadir bir komplikasyon olarak aseptik menenjit gelişebilir. Sıklıkla aseptik menenjit bulguları deri döküntülerine eşlik eder. Tanı uygun klinik bulgular varlığında BOS'ta PCR ile VZV DNA'sının gösterilmesi ile konulur. Asiklovir tedavisi ile seyir oldukça iyidir.

Kaynaklar

1. Gershon AA. Varicella-zoster virus. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004;1962-71.
2. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. N Engl J Med 2000;342:635-45.
3. Takayama N, Yamada H, Kaku H, Minamitani M. Herpes zoster in immunocompetent and immunocompromised Japanese children. Pediatr Int 2000;42:275-9.
4. Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. Lancet Neurol 2007;6:1015-28.
5. Steiner I, Steiner-Birmanns B, Levin N, Hershko K, Korn-Lubetzki I, Biran I. Spinal cord involvement in uncomplicated herpes zoster. Clin Diagn Lab Immunol 2001;8:850-1.
6. Morgello S, Block GA, Price RW, Petito CK. Varicella-zoster virus leukoencephalitis and cerebral vasculopathy. Arch Pathol Lab Med 1988;112:173-7.

7. Amlie-Lefond C, Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R, Davis LE, Gilden DH. The vasculopathy of varicella-zoster virus encephalitis. *Ann Neurol* 1995;37:784-90.
8. Gnann JW Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J Infect Dis* 2002;186 (Suppl 1):S91-8.
9. Lee JH, Kim YS, Suh ES. A case of aseptic meningitis with herpes zoster. *J Korean Child Neurol Soc* 2005;13:267-70.
10. Kim MA, Yu RM, Kim KH, Chung HJ. A case of acute aseptic meningitis associated with herpes zoster. *Korean J Pediatr* 2009;52:705-9.
11. Iyer S, Mittal MK, Hodinka RL. Herpes zoster and meningitis resulting from reactivation of varicella vaccine virus in an immunocompetent child. *Ann Emerg Med* 2009;53:792-5.
12. Mogensen TH, Larsen CS. Aseptic meningitis caused by reactivation of varicella-zoster virus in two immunocompetent patients. *Scand J Infect Dis* 2006;38:815-8.
13. Jhaveri R, Sankar R, Yazdani S, Cherry JD. Varicella-zoster virus: an overlooked cause of aseptic meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:96-7.
14. Mayo DR, Booss J. Varicella zoster-associated neurologic disease without skin lesions. *Arch Neurol* 1989;46:313-5.
15. Kim JS, Oh CK, Han DK, Yi JS, Woo YJ. A case of Ramsay Hunt Syndrome associated with aseptic meningitis. *J Korean Child Neurol Soc* 2002;10:362-8.
16. Peña JA, Pirics ML, DiCaprio HS, et al. Varicella reactivation presenting as shingles and aseptic meningitis in an immunocompetent 11-year-old boy. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48:435-7.
17. Haanpää M, Dastidar P, Weinberg A, et al. CSF and MRI findings in patients with acute herpes zoster. *Neurology* 1998;51:1405-11.
18. Jeffery KJ, Read SJ, Peto TE, Mayon-White RT, Bangham CR. Diagnosis of viral infections of the central nervous system: clinical interpretation of PCR results. *Lancet* 1997;349:313-7.
19. Leahy TR, Webb DW, Hoey H, Butler KM. Varicella zoster virus associated acute aseptic meningitis without exanthem in an immunocompetent 14-year-old boy. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:362-3.
20. Szinnai G, Farron F, Bär G, Heiningen U. Herpes zoster and aseptic meningitis in a previously healthy child. *Eur J Pediatr* 2003;162:434-5.