

# İmmün sağlam fakat yoğun emosyonel stres altında olan iki olguda Zona zoster sonrası gelişen aseptik menenjit ve hepatit tablosu

## Zona zoster associated with aseptic meningitis and hepatitis in two immunocompetent cases after emotional stress

Gökhan KARAAHMETOĞLU<sup>1</sup>, Ali ACAR<sup>1</sup>, Oral ÖNCÜL<sup>1</sup>, Mustafa ÖZYURT<sup>2</sup>, Levent GÖRENEK<sup>1</sup>

### ÖZET

Zona zoster, immün sistemi sağlam olanlarda sıklıkla iyi seyirli bir hastalıktır. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda ise yaygın olma riski taşır. Zona zoster, hem immün sistemi sağlam, hem de zayıflamış hastalarda nadiren miyelit, aseptik menenjit, ensefalit ve ventrikulit gibi nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. Yirmi ve yirmi bir yaşında immünsistemleri sağlam olan iki erkek hasta ortak olarak ateş, şiddetli baş ağrısı, uyku hali, bulantı, kusma yakınmaları ile hastanemiz acil servisine farklı zamanlarda başvurdular. Ek olarak bir hastada yürüme ve denge problemi şikayeti vardı. Hastaların yapılan fizik muayenelerinde bir olguda sol koltuk altında diğer olguda sol lumbal bölgede belli bir dermatom alanı ile sınırlı gruplar halinde veziküler lezyonlar saptandı. Yine iki olguda da ense sertliği ve meninks irritasyon bulguları pozitif. Her iki olguya da lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısında lenfosit hakimiyetinde pleositoz ve protein yüksekliği görüldü. Epidemiyolojik olarak birbirleriyle ilişkisi olmayan ve farklı zamanlarda başvuran hastalar servisimize yatırıldı. Alınan anamnezlerinde hastaların her ikisinin de son zamanlarda yoğun emosyonel stres altında oldukları anlaşıldı. Fizik incelemelerinde iki olguda da tek dermatom alanı ile sınırlı döküntüler tespit edildi. Hastalara klinik ve laboratuvar olarak aseptik menenjit ile komplike zona

### ABSTRACT

Zona zoster is a mostly benign disease in immunocompetent individuals. On the other hand among immunocompromised persons, there is a risk of dissemination. Zona Zoster causes some neurological complications such as myelitis, aseptic meningitis, encephalitis and ventriculitis in both immunocompetent and immunocompromised individuals. Two (Twenty and twenty two-year old) immunocompetent patients were admitted to emergency service at different time with the similar complaints with fever, severe headache, vomiting and somnolans. In addition one of them had a walking and balance problem. Neck stiffness and meningeal irritation signs were found in both of them. Then we performed a lumbar puncture. Pleocytosis and protein elevation were detected in cerebrospinal fluid (CSF) samples, respectively. After hospitalization both of their histories were the same, having intense emotional stress before the symptoms had occurred. We diagnosed zona zoster with complications from aseptic meningitis according to the clinical findings and positive of serum VZV IgM by ELISA. They cured without sequele after the administration of acyclovir.

<sup>1</sup> GATA, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İSTANBUL

<sup>2</sup> GATA, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji Servisi, İSTANBUL



İletişim / Corresponding Author : Gökhan KARAAHMETOĞLU

GATA, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İSTANBUL

Tel : +90 216 542 20 20-3669

E-posta / E-mail : drgkara@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 24.01.2013

Kabul Tarihi / Accepted : 19.07.2013

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2013.49091

Karaahmetoğlu G, Acar A, Öncül O, Özyurt M, Görenek L. İmmün sağlam fakat yoğun emosyonel stres altında olan iki olguda Zona zoster sonrası gelişen aseptik menenjit ve hepatit tablosu. Turk Hij Den Biyol Derg, 2013; 70(3): 157-62.

zoster tanısı konuldu. Beyin omurilik sıvısında VZV-PCR çalışılmadı ancak klinik ve her iki olgunun da serum VZV IgM serolojilerinin pozitif olması üzerine hastalarda aseptik menenjit ile komplike zona zoster tanısı konuldu. Her iki olguya da asiklovir tedavisi başlandı. Komplikasyonuz olarak iyileşme sağlandı. Bilinen bir immün yetmezliği olmayan ancak emosyonel stres altındaki hastalarda gelişen zona enfeksiyonlarında SSS manifestasyonlarının gelişebileceği akıld tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Aseptik menenjit, immunsistemi sağlam kişiler, Zona zoster

For patients with zona zoster who have not got immune deficiency but are under severe emotional stress, the risk of central nervous system complications should be kept in mind.

**Key Words:** Aseptic meningitis, immunocompromised individuals, Zona zoster

## GİRİŞ

Varicella zoster virüsü (VZV) *Herpesviridae* ailesinin alfa alt grubunda yer alır. Suçiçeği ve zona hastalıklarının etkenidir. Birincil VZV enfeksiyonu tipik döküntüleri ile karakterize suçiçeğine neden olur. Virus, primer enfeksiyondan sonra serebral veya posterior kök ganglionlarında latent hale gelir. Latent virüsün çeşitli etkenler ile aktif hale gelerek, duyu sinirleri aksonu içinde deriye ulaşması ve döküntü oluşturması ile sonuçlanan tabloya zona zoster denir. Yaşlılık, yoğun iş yükü, immünsupresif ilaç kullanımı (steroid, kemoterapotik ajan, vb.) gibi özellikle hücrel immün sistemi zayıflatan durumlar zona oluşumunu tetiklemektedir. Histopatolojik bulgular hücrel balonlaşma, multinükleer dev hücreler ve eozinofilik intranükleer inklüzyon gibi epitel hücrelerinde dejeneratif değişiklikleri içermektedir (1). Zona zoster enfeksiyonu ile ilişkili transvers myelit, aseptik menenjit ve Guillain-Barre Sendromu gibi nörolojik komplikasyonlar döküntülerin ortaya çıktığı akut evrede görülebileceği gibi, lezyonların iyileşmesinden sonraki haftalar veya aylar içerisinde de oluşabilmektedir. Nörolojik komplikasyonların insidansı 10.000 vakada 1-3'dür (2). Bu makalede bilinen immünsupresyona yol açan hastalıkları veya ilaç kullanımı olmayan, acil servise farklı

zamanlarda başvuran ve birbiriyle epidemiyolojik ilişkisi olmayan iki genç yetişkin hastada aşırı strese bağlı olarak geliştiği düşünülen aseptik menenjit ile komplike zona zoster durumları sunulmuştur. Zona zoster enfeksiyonunun sağlıklı genç yetişkinlerde özellikle ağır emosyonel stresin tetiklemesiyle ortaya çıkabileceği ve hatta menenjit gibi santral sinir sistemi (SSS) veya hepatit, pankreatit gibi gastrointestinal komplikasyonlarına yol açabileceği vurgulanarak literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

## OLGU 1:

Yirmi yaşındaki erkek olgu Nisan ayında acil servisimize oksipital bölgeden temporopariyetal bölgeye yayılan şiddetli baş ağrısı ve sağ göğüs ön yüzü ve koltuk altında kaşıntılı ve ağrılı döküntü şikayetleri ile başvurdu. Tıbbi öyküsünde; iki gün önce sağ göğüs ön yüzünde önce kızarıklık ve hemen arkasından kaşıntılı lezyonların ortaya çıktığını, yaklaşık iki gün sonra bu yakınmalarına ateş ve baş ağrısı eklendiğini ifade etmekteydi. Şikayetlerinin başlangıcından yaklaşık on gün önce ise şiddetli ailesel sorunlar yaşadığı ve ağır emosyonel stres altına girdiği ve tıbbi yardıma ihtiyaç duyduğu öğrenildi. Acil servisteki

fizik incelemede vücut sıcaklığı 38,1 °C (timpanik), kan basıncı 110/60 mmHg, kalp hızı 98/dak, solunum hızı 18/dak idi. Glaskow koma skoru:13 (E3M6V4) idi. Sağ göğüs ön yüzünde torakal dördüncü ve beşinci dermatomları tutan, orta hattı geçmeyen zona zoster ile uyumlu eritemli zemin üzerinde gruplar oluşturmuş veziküler lezyonlar vardı. Ense sertliği yoktu. Kerning ve Brudzinski şüpheli pozitif olarak değerlendirildi. Diğer sistem bulguları normal sınırlardaydı. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin 15,8 g/dL (13.5-18 g/dL), beyaz küre sayısı 6.490/mm<sup>3</sup> (nötrofil %58, lenfosit %28, monosit %11), trombosit sayısı 271.000/mm<sup>3</sup> (150-450.000 /mm<sup>3</sup>), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 2 mm/h, C-reaktif protein (CRP): 1,57 mg/L (0-8 mg/L) idi. Diğer biyokimyasal testler normal sınırlardaydı. Acil serviste yapılan kraniyal MR görüntülemesinde patoloji saptanmadı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; BOS renksiz, berrak görünümde, basınç normal, pandy negatifti. BOS hücre sayısı incelemesinde 150 lökosit/mm<sup>3</sup> (%80 lenfosit, %20 nötrofil) görüldü. BOS biyokimyasal incelemede protein 750 mg/L (150-450 mg/L), glukoz 49 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu 100 mg/dL) idi. BOS Gram boyamada etken saptanmadı. BOS'da rutin bakteriyolojik kültür, VZV IgM/IgG, HSV Tip I-II IgM/IgG tetkikleri planlandı. Bunun yanında serum VZV IgM/IgG, HSV Tip I-II IgM/IgG, CMV IgM/IgG, anti-HIV, VDRL, Rose-Bengal, Brucella tüp aglütinasyonu, Kızamık IgM/IgG ve kabakulak IgM/IgG serolojik tetkikleri planlandı. Bütün bu incelemeler sonucunda hastada fizik muayene ve BOS bulguları ile viral menenjit ile komplike olmuş zona zoster ön tanısı ile hasta enfeksiyon hastalıkları servisine yatırıldı. BOS bulgularına göre hastada bakteriyel menenjitler büyük oranda dışlanıp antibakteriyel tedavi başlamaksızın antiviral (asiklovir 10 mg/kg/doz IV, 8 saatte bir) tedavi ve destek tedavisi başlandı. Yatışının birinci günü yapılan elektroensefalografi (EEG) normal aktivite sınırlarında tespit edildi. BOS kültüründe üreme olmadı. Bunun yanında BOS ve serum VZV IgM/IgG ve HSV Tip I-II IgM/IgG serolojileri negatif olarak

sonuçlandı. Olgunun klinik izleminde ateş yüksekliği ikinci günde, baş ağrısı dördüncü günde kayboldu. Asiklovir tedavisi 14. güne tamamlandı. Tedavi sonrası yapılan kontrol LP'de; BOS direkt bakı ve biyokimyasal testleri normal sınırlardaydı. Tanısal amaçlı olarak viral serolojik tetkikler tekrarlandı. Tedavi sonu BOS VZV IgM/IgG negatif, buna karşın serumda kontrol tetkiklerinde VZV IgM ve VZV IgG ise pozitif olarak sonuçlandı. Bu sonuçlara göre her ne kadar BOS'ta viral seroloji negatif olsa da klinik ve serumda pozitif seroloji ile aseptik menenjit ile komplike olmuş zona zoster tanısı doğrulanmış oldu. Tedavisi tamamlanan hastanın bir ay sonraki kontrolünde yakınması yoktu. Kontrol muayenesinde göğüs cildinde iyileşmiş zona zoster lezyonuna bağlı renk değişikliği dışında sekel ve patolojik bulgu saptanmadı.

## OLGU 2:

Yirmi bir yaşındaki erkek hasta, Aralık ayında baş ağrısı, bulantı, kusma, yürüme güçlüğü, denge kaybı ve sol lumbal bölgede kaşıntılı döküntü şikayetleri ile acil servise başvurdu. Öyküsünde hasta, sol lumbal bölgede olan lezyonların beş gün önce ortaya çıktığı, iki gün sonra baş ağrısı, bulantı, kusma yakınmalarının ilave olduğu ve en son yürüme güçlüğü ve denge bozukluğunun ortaya çıktığını belirtti. Acil servisteki fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 38 °C (timpanik), kan basıncı 120/60 mmHg, kalp hızı 95/dak, solunum hızı 14/dk idi. Glaskow koma skoru: 13 (E3M5V5) idi. Ense sertliği, Kerning, Brudzinski pozitif saptandı. Karın sol lumbal bölgede hiperemik zeminde gruplar halinde veziküler lezyonlar görüldü. Nörolojik muayenesinde denge kusuru ve yürüme güçlüğü saptandı. Kraniyal sinir ve diğer nörolojik muayene bulguları normal sınırlardaydı. Kraniyal tomografide patoloji saptanmadı. Lomber ponksiyon sonucu alınan BOS berrak görünümde, basınç hafif artmış, pandy negatif, hücre sayısı 70 /mm<sup>3</sup> (%100 lenfosit) olarak saptandı. BOS protein 1847 mg/L (150-450 mg/L), glukoz 47 mg/dL (eş zamanlı kan

glükozu 117 mg/dL) idi. Gram boyamada etken görülmedi. BOS kültürü ve BOS VZV IgM/IgG, HSV Tip I-II IgM/IgG için örnek gönderilmesini müteakiben hasta viral meningoensefalit ile komplike zona ön tanısıyla enfeksiyon hastalıkları servisine alındı. BOS bulgularına göre hastada bakteriyel menenjitler büyük oranda dışlanıp antibakteriyel tedavi başlamaksızın asiklovir IV (10 mg/kg, 8 saatte bir) tedavisi başlandı. Serum VZV IgM/IgG, HSV Tip I-II IgM/IgG, CMV IgM/IgG, anti-HIV, VDRL, Rose Bengal, Brucella tüp aglütinasyon testi, Kızamık IgM/IgG ve kabakulak IgM/IgG serolojik tetkikleri gönderildi. Hastaya EEG yapıldı ve sonucu sol hemisfer fronto-temporal bölgede beliren yavaş dalga paroksizmleri olarak sonuçlandı. Ancak beyin MR görüntülemesinde normal sınırlarda görünüm vardı. Tedavisinin 3. gününde alınan kontrol BOS incelemesinde ise hücre saptanmadı ve biyokimyasal bulgular normale geriledi. BOS VZV IgM/IgG ve HSV Tip I-II IgM/IgG serolojileri negatif olarak sonuçlandı. Tedavisinin onuncu gününde hastanın karaciğer transaminaz değerlerinde normalin üç katı yükselme görüldü. Primer hepatit etkenlerine yönelik serolojisi negatif iken serumda VZV IgM pozitif olarak saptandı. Bu sonuçlarla bu olguda da her ne kadar BOS'ta viral seroloji negatif olsa da klinik ve serumda pozitif seroloji ile aseptik menenjit ile komplike olmuş zona zoster tanısı doğrulanmış oldu. Hastada ilk planda EEG'deki bulguların da desteği ile ensefalit düşünülmekle birlikte takiplerinin 4. haftasında kontrol EEG'de yavaş dalga paroksizmlerinde kaybolma gözlemlenmesi, klinik bulgularda ve görüntüleme yöntemleriyle ensefalit ile uyumlu beyin parankim tutulumu olmaması sonucu ensefalit tablosundan daha çok aseptik menenjit tablosu düşünüldü. Ayrıca hastaya otoimmün ve non enfeksiyöz hepatit patolojilerin ekarte edilmesi sonucu Herpes Zoster'e sekonder hepatit tanısı konuldu. Hastanın tablosunun bir önceki vakadan tecrübelerle dayanılarak daha güdültülü olması dolayısıyla asiklovir tedavisi yirmi bir güne tamamlandı. Takiplerinde karaciğer transaminaz değerleri düşme eğilimi gösterdi.

Daha sonraki takiplerinde BOS incelemesinde ve karaciğer fonksiyon testlerinde tamamen düzelme olan hastada sekelsiz olarak iyileşme sağlandı. Daha sonraki kontrollerinde hastada herhangi bir patoloji saptanmadı.

### TARTIŞMA

Zona zoster, immün sistemi sağlam olanlarda genellikle iyi seyirli bir hastalık olmasına rağmen immünsuprese olgularda daha fazla olmak üzere nadiren post herpatik nevralsi, sekonder enfeksiyon, dissemine VZV enfeksiyonu, menenjit, ansefalit, miyelit, optik nörit, hepatit, pankreatit gibi bazen mortaliteye dahi neden olabilen çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir (2-5).

Santral sinir sistemi komplikasyonları genellikle lezyonun olduğu dermatomu inerve eden arka kök ganglionlarından virüsün SSS'ne yayılması neticesinde ortaya çıkmaktadır (6, 7). Birkaç geniş serili epidemiyolojik çalışmada olguların %40-50'sinde hiçbir yakınma ve meninks irritasyon bulguları olmadan sadece BOS pleositozu ile tanı konulan aseptik menenjit geliştiği bildirilmiştir (5, 8). Buna karşın klinik belirti ve bulguların eşlik ettiği aseptik menenjit ise olguların çok azında gelişmektedir (6). Genel olarak menenjit, transvers myelit, ensefalit ve Guillain-Barre Sendromu gibi nörolojik komplikasyonlar 1-3/10000 sıklığında görülmektedir (5-7). İmmünsuprese olgularda ise SSS komplikasyonları daha sık ve daha ağır seyretmektedir (8).

VZV nedenli aseptik menenjitte BOS'da lökosit (lenfosit hakimiyetinde) artmış, protein normal veya yüksek, glükoz düzeyi ise genelde normal seviyelerdedir. Kesin tanı klinik bulgularla birlikte BOS'ta VZV DNA'sının gösterilmesi ile konulur. Bizim olgularımızda BOS'ta VZV yönünden moleküler inceleme yapılamamıştır. Ayrıca yapılan serolojik testlerin yalancı çapraz pozitifliği de göz önüne alınırsa doğrulama tetkikleri ile bu durumun

değerlendirilmesini çalışmamamızın kısıtlılığı olarak kabul etmekteyiz. Ancak tipik cilt döküntüleri ile eş zamanlı olarak SSS enfeksiyonu ile uyumlu yakınmaların ve BOS pleositozunun olması, serumda VZV IgM/IgG antikorlarının pozitifliği ve bunlara ilave olarak tedaviye dramatik yanıt olması SSS komplikasyonlu zona tanısını desteklemiştir. Yapılan bir retrospektif çalışmada 43 akut aseptik menenjitli olgu incelenmiş ve etiyoloji oranları olarak enterovirus (%44), HIV (%2), VZV (%5), HSV-1 (%7), HSV-2 (%5), Orta Avrupa Ensefalit virüsü (%2) saptanmış ancak 15 hastada ise (%35) etken bulunamamıştır (9). Bu da bize geniş moleküler tekniklerin kullanılmasına rağmen aseptik menenjitli olguların önemli bir kısmında etkenin saptanamadığını göstermektedir. Bizim olgumuzda da BOS'ta serolojik olarak VZV antikorları gösterilememiştir. Ancak tipik klinik bulgular, serum VZV IgM pozitifliği ve BOS pleositozunun varlığının, aseptik menenjitin VZV kaynaklı olduğu konusunda yeterli kanıt oluşturduğu kanaatindeyiz.

Varicella zoster virüs enfeksiyonuna bağlı SSS enfeksiyonlarının tedavisinde asiklovirin morbiditeyi

azaltmada etkili olduğu bildirilmektedir (10, 11). Asiklovir, hem Herpesvirus hemde VZV'ye bağlı menenjit ve meningoensefalit gibi SSS enfeksiyonlarında kullanılan primer antiviral ajandır. Tedavi süreleri HSV'de 14-21 gün, VZV'ye bağlı enfeksiyonlarda 14 gün süresince kullanılabilir (10). Bizim olgularımızda serolojik testler sonuçlanıncaya kadar famsiklovir, valasiklovir gibi ajanların ülkemizde intravenöz (IV) olmaması nedeni ile rehberlerde de önerilen şekilde HSV ve VZV'yi aynı anda kapsayacak şekilde IV asiklovir tedavisine başlanmıştır. Birinci olgunun genel durumunun iyi olması, klinik durumda erken düzelme olması nedeni ile tedavi 14 gün verilmiştir. İkinci olgumuzda ise genel durumun biraz daha kötü olması, hastanın ilk planda EEG'de olası ensefalit bulgularının da göz önüne alınması ve hepatit gibi gürültülü tablolarının eşlik etmesi nedeni ile tedavisi 21 güne kadar uzatılmıştır.

Sonuç olarak bilinen bir immun yetmezliği olmayan sağlıklı genç yetişkinlerde akut emosyonel stres sonrası zona zoster gelişebileceği ve hatta SSS enfeksiyonu ve hepatit gibi ağır seyirli formları ile görülebileceği akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Cvjetković D, Jovanović J, Hrnjaković-Cvjetković I et al. Reactivation of herpes zoster infection by varicella-zoster virus, *Med Pregl*, 1999; 52(3-5): 125-8.
2. Gnann JW Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J Infect Dis*, 2002; 15;186 (Suppl 1): 91-8.
3. Mull NH, Amundson DE, Tribble WR, Call TB. Manifestations of adult varicella in the United States Navy, 1984-87. *West J Med*, 1992; 157(2): 197-8.
4. Kurtovic J, Webster GJ, Singh-Grewal, Bullpitt P, Haindl W, Wakefield D, et al. Acalculous cholecystitis, multifocal gastrointestinal infarction and pancreatitis resulting from Varicella-zoster virus. *Intern Med J*, 2005;35(1): 69-70
5. Elliott KJ. Other neurological complications of herpes zoster and their management. *Ann Neurol*, 1994; 35 Suppl: 57-61.
6. Gold E. Serologic and virus-isolation studies of patients with varicella or herpes-zoster infection. *N Engl J Med*, 1966; 274(4): 181-5.

7. Gildea DH, Kleinschmidt - DeMasters BK, LaGuardia J, Mahalingam R, Cahrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicellazoster virus. *N Engl J Med*, 2000; 342: 635-45.
8. Whitley R. Varicella-Zoster Virus, chap 137. In: Mandell GL, Bennetts JE, Dolin R, editors Mandell, Douglas & Bennett's principles & practice of infectious disease. 7. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2010; pp 1963-70.
9. Nowak DA, Boehmer R, Fuchs HH. A retrospective clinical, laboratory and outcome analysis in 43 cases of acute aseptic meningitis. *Eur J Neurol*, 2003; 10(3): 271-80.
10. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2008; 47(3): 303-27.
11. Becerra JC, Sieber R, Martinetti G. Infection of the central nervous system caused by varicella zoster virus reactivation: a retrospective case series study *Int J Infect Dis*, 2013; 17(7): e529-34.