

Ramsay Hunt sendromu ve güncel yaklaşımlar

Ramsay Hunt syndrome and current approaches

Dr. Uygur Levent Demir, Dr. Oğuz Basut

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Ramsay Hunt Sendromu (RHS), genikülat gangliyonunda latent kalan Varicella zoster virüsünün reaktivasyonu ve sonrasında gelişen akut periferik fasiyal paralizi, kulak kepçesi ve dış kulak yolunda veziküler döküntü ve şiddetli kulak ağrısıyla karakterize bir hastalık tablosudur. Klinik bulguların yanında, veziküler eksuda ve ilgili dokuda viral DNA'nın polimeraz zincir reaksiyonu ile gösterilmesi tanı koydurucudur. Bu sendromun tedavisinde, antienflamatuvar etkileri nedeniyle, kortikosteroidler ve viral yük üzerindeki replikasyonu engelleyici etkileri nedeniyle antiviral ajanlar birinci basamak tedavi grubunu oluşturur. Ancak bu tedavi etkinliğini kanıtlayan çok az sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Antiviral ajanlar; kortikosteroid; Ramsay Hunt sendromu.

Ramsay Hunt syndrome (RHS) is a disease characterized by acute peripheric facial paralysis, vesicular eruptions on the auricular skin and severe ear pain caused by reactivation of latent Varicella zoster virus in the geniculate ganglion. In addition to clinical findings, the diagnosis is confirmed with the presence of viral DNA in the involved tissue and vesicular exudate, as assessed by polymerase chain reaction. Corticosteroids for their anti-inflammatory effects and antiviral agents for their anti-replicative effects on viral load are used as the first-line therapy. However, there is a limited number of studies which proved the efficacy of this treatment.

Key Words: Antiviral agents; corticosteroid; Ramsay Hunt syndrome.

Tıp tarihinde ilk olarak 1907 yılında J. Ramsay Hunt, genikülat gangliyonunda herpetik enflamasyon ile kulağın somatik duyu fonksiyonu arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Hunt'ın bu buluşu fasiyal sinirin brakial ve viseral motor fonksiyonu yanında genel duyu komponenti olduğunun gösterilmesi açısından önemlidir.^[1] Hunt bu çalışmada, akut periferik fasiyal paralizi olan hastada, aurikula cildinde, dış kulak yolunda ve ağız içinde herpetik döküntüler, şiddetli kulak ağrısı ve bunların yanında baş dönmesi, çınlama, iştme kaybı gibi vestibüloklear bulguların bir veya birkaçının eşlik etmesi ile oluşan ve Ramsay Hunt Sendromu

(RHS) olarak adlandırdığı yeni bir sendrom tanımlamıştır.^[2]

Ramsay Hunt Sendromu travmatik olmayan periferik fasiyal paralizilerin ikinci en sık nedenidir.^[1] Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı yüzbinde beş olup özellikle 60 yaş üzeri kişilerde daha sık görülmektedir.^[3] Çocuklarda yetişkinlere göre daha az sıklıkta görülür. Ayrıca çocuklarda spesifik immünitinin aktif hale gelmesi daha etkin olduğu için hastalık hafif geçer ve iyileşme hızlı olur.^[4] Periferik fasiyal paralizi ile takip edilen hastaların %4 ile %18 arasındaki kısmının RHS tanısı aldığı değişik yaşlarda bildirilmiştir.^[4-6]

Ancak idyopatik fasiyal paralizilerle (Bell's paralizisi) kıyaslandığında klinik olarak daha ağır bir tablo ve daha kötü prognoza sahiptir.^[4,7-9]

Bu sendrom, alfa-herpesvirüs familyasına ait olan Varicella zoster virüsünün neden olduğu bir hastalık tablosudur.^[10] Kişinin geçirdiği varicella enfeksiyonu sonrasında rezidüel provirüs segmentleri sensöriyal sinir lifleri boyunca ilerler ve yıllarca sensöriyal sinir ganglionlarında latent kalır.^[1,11] Virüsün fasiyal sinirin genikülat ganglion düzeyinde sensöriyal dallarda reaktive olması ile semptomlar görülür. Genikülat ganglion düzeyinde viral enfeksiyona sekonder enflamatuvar ödem ve VII. ile VIII. sinirlerin iltihabı (nörit) klinik tabloyu ağırlaştırır.^[1] Bazı durumlarda diğer kraniyal sinirlerin (III, V, IX, X ve XII gibi) tutulumu tabloya eklenebilir.^[10,12]

TANISAL YAKLAŞIM

Tanı temel olarak öykü ve klinik bulgulara dayanır. Şiddetli kulak ağrısı yanında kulak kepçesinde veya oral mukozada küçük veziküllerin varlığı ve periferik fasiyal paralizinin birlikte görülmesi ile konulur. Veziküller genellikle fasiyal paralizisi ile birlikte veya öncesinde mevcuttur. Ancak bazen fasiyal paralizisi yerleştikten sonra gözlenebilir ve bu durum Bell's paralizisinden ayırımı zorlaştırabilir.^[9] Her zaman olmamakla birlikte işitme azlığı, çınlama, vertigo, kusma tabloya eşlik edebilir. Bazı olgularda kokleovestibüler semptomların fasiyal bulguların önüne geçebilir. Bu durumun Varicella virüsünün spiral veya vestibüler gangliyonda reaktive olması ile meydana geldiği düşünülmektedir. Buradan yola çıkarak internal akustik kanalda sinirler arasında virüs transmisyonu olduğu varsayılır.^[13] İşitme azlığı hafif-orta düzeyde olabilir ve genellikle odyolojik testlerde koklear veya retrokoklear tutulum şeklinde kendini gösterir.^[14,15] Baş dönmesi, vestibüler sinirin hem süperiyor hem de inferiyor dalının enflamasyonu sonucu meydana gelebilir.^[16,17] Ayırıcı tanıda ise büllöz mirenjit, idiyopatik fasiyal paralizisi, herpes simpleks enfeksiyonları değerlendirilmelidir.

Bu sendromun tanısında radyolojik incelemelerin yeri yoktur. Ancak özellikle kraniyal sinir paralizisi yapan diğer nörolojik, immünolojik veya onkolojik nedenlerin ayırtilmesi için gadolinyumlu beyin dokusu manyetik rezonans görüntülemesi istenebilir. Bu incelemelerin diyagnostik ve prognostik değeri yoktur.^[12]

Erken dönemde etkilenen cilt bölgesindeki (genikülat zon) eksudanın polimeraz zincir reak-

siyonu (PZR) ile incelenmesi sonucu Varicella zoster virüsünün tespit edilmesi tanı koydurucudur. Santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda beyin omurilik sıvısının PZR ile incelenmesi ve sıvıda virüs DNA'sının izolasyonu tanıda faydalıdır.^[18,19] Böylece veziküller oluşmadan önceki erken dönemde Bell's paralizisi ile ayırıcı tanısı sağlanabilir.^[20] Hasta serumunda bakılan anti-Varicella antikorlarının titre düzeyleri sadece akut veya konvalesan dönemin ayırımı sırasında gerekli olabilir.^[21]

Ramsay Hunt Sendromu tedavisinde ana tedavi gruplarını antiviral ajanlar ve kortikosteroidler oluşturmaktadır. Bunların yanında, B vitamini kompleksleri, analjezikler, narkotikler, trisiklik antidepresanlar, karbamazepin ve kapsaisin gibi preparatlar ağrı tedavisinde kullanılabilir.

Çalışmalar RHS tedavinin ilk 72 saatte başlanmasının prognoz açısından çok önemli olduğunu belirtmektedir.^[3,22] Dickins ve ark.^[21] randomize olmayan çalışmasında ilk 72 saatte başlanan antiviral tedavi ile fasiyal paralizisi düzelme oranını %75 olarak bildirmiştir. Ancak Hato ve ark.^[4] bu oranı yetişkinlerde %49 ve çocuklarda ise %78 olarak bildirmişlerdir. Tedavi edilmeyen olgularda %70 oranında oral sinkinezi, %60 oranında ise gözkapağında sinkinezi görülür.^[6] Kötü prognostik faktörler; 50 yaş üzerinde olunması, komplet fasiyal paralizisi olması, diyabetik olunması, immün yetmezlik bulunması, multiple sinir paralizisi ve gösterilebilen bir sinir uyarılmasının olmaması olarak sayılabilir.^[1,7,23] Ramsay Hunt Sendromu olan hastaların yaklaşık üçte biri koklear semptomlara sahiptir ve bu kişilerin konuşma frekanslarında %80 oranında kayıp mevcuttur.^[15] Bu sendromda görülebilen sensörinöral işitme azlığının prognozu mükemmeldir ve yalnızca %5 hastada rezidü bir işitme azlığı gözlenir.^[14,15] Ancak hastalarda postherpetik nevralkji, çınlama ve vestibüler disfonksiyon sekeli kalıcı olabilir.^[12,22]

TEDAVİ

Antiviral ajanlar

Vücudun herhangi bir bölgesinde görülen Herpes zoster enfeksiyonunda standart olarak ilk tedavi asiklovir ve diğer antiviral (valasiklovir, famsiklovir veya brivudin, sorivudin) ajanlardır.^[22] Antiviral tedavi virüsün replikasyonu ve yayılmasını engeller ancak eradike etmez. Oral antiviral tedavi herpes zoster enfeksiyonu ciddiyetini azaltır, sinir hasarını azaltır, viral döküntülerin

süresini kısaltır, iyileşmeyi ve ağrı süresinin kısaltmasını sağlar.^[24]

Oral antiviral tedavi ilk 72 saatte başlanıp 7-10 gün süre ile verilir.^[25] Hastaların bu tedavi sırasında iyi hidrate edilmesi gereklidir. Standart tedavi dozları: Asiklovir 800 mg x 5/gün, (7-10 gün); famsiklovir 500 mg x 3/gün, (7 gün); valasiklovir 1000 mg x 3/gün (7 gün) şeklinde düzenlenir.^[22,26] Famsiklovir ve valasiklovirin biyoyararlanımı (%65-75) asiklovire (%20) kıyasla daha yüksektir. Antiviral ajanların en sık görülen yan etkileri ise mide bulantısı, baş ağrısı, renal yetmezliktir.^[21] Oral brivudin daha yüksek potansiyel tedavi imkanı ve günde tek doz kullanım (40 mg/gün) avantajı sağlar.^[22] Ancak antiviral ajanlar akut ve kronik ağrıyı geçirme konusunda başarılı olmadığından adjuvan olarak kortikosteroidlerin verilmesi gerekmektedir.^[27]

Uscategui ve ark.^[28] yayınladıkları cochrane derlemede antiviral ajanların tek başına veya diğer ajanlarla kombine olarak verilmesini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalarını incelemişlerdir. Kriterlere uyan tek çalışmada Ramos ve ark.^[29] RHS'si olan 15 hastayı (7 komplet paralizili, 8 inkomplet paralizili) randomize olarak iki gruba ayırmıştır. İlk grup olan tedavi grubuna metilprednisolon 20 mg x 3/gün 10 gün boyunca verilerek sonrasında doz azaltılarak 5 ile 10 gün daha devam edilmiştir ve ek olarak asiklovir 10 mg/kg x 3/gün, 10 günlük uygulama düzenlenmiştir. Diğer kontrol grubuna ise sadece metilprednisolon 20 mg x 3/gün, 10 gün boyunca verilmiş ve sonrasında doz azaltılarak 5 ile 10 gün uygulamaya devam etmiştir. Antiviral ajan verilen grupta ek fayda kanıtlanamamıştır. Bu ajanların vücuttaki diğer Herpes zoster enfeksiyonlarında faydalı olması nedeniyle, RHS'de kullanımının faydalı olabileceği varsayılmaktadır. Ancak pozitif kanıtların ortaya konulmamış olması antiviral ajanların etkili olmadığı sonucunu getirmez. Bu tedaviler uygulanırken olası yan etkileri nedeniyle kar-zarar dengesine bakmanın gerekliliği vurgulanmalıdır.^[28,30]

Ancak aksine antiviral ajanların steroidlerle kombine edilmesinin RHS tedavi yanıtlarına oldukça katkı sağladığını ve mutlaka verilmesi gerektiğini öneren kaynaklar bulunmaktadır.^[31] Başka bir çalışmada Kinishi ve ark.^[26] RHS'si olan 91 hastaya asiklovir infüzyonu ve diğer 47 hastaya ise steroid vererek tedavi sonuçlarını değerlendirmiştir. Çalışmada tedavi sonrası sinir uyarılması bakımından ve istemli hareketler açısından fasiyal sinirin tam düzelmesi değerlendirildiğinde asiklo-

vir grubunda istatistiksel olarak anlamlı fayda tespit etmişlerdir. Bu konuda diğer bir yayında Uri ve ark.^[8] RHS tanısı olan 31 hastaya yedi gün boyunca intravenöz asiklovir tedavisi uygulayarak %82.6 düzelme elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Kortikosteroidler

Sentetik kortikosteroidler (prednison, prednisolon) güçlü antienflamatuvar etkileri nedeni ile antiviral ajanlarla kombine kullanıldığında sinir hasarını ve ağrı süresini azaltırlar. Bu etki RHS kliniğinde daha etkin düzelme şansını artırır. Tüm vücutta herpes zoster enfeksiyonlarının sonuçlarını inceleyen klinik çalışmalar üç hafta boyunca azalan dozda verilen adjuvan steroidlerin akut ağrıları azalttığı, gece kesintisiz uyku süresini uzattığı, günlük faaliyetlere çabuk dönüldüğü, döküntülerin daha erken düzeldiği ve analjezik alınmasının daha erken terk edilmesini sağladığını bildirir.^[25,32] Ancak altı aylık uzun dönem takiplerde kronik ağrının tedavisinde antiviral ve steroid kombinasyonlarının sadece steroid veya sadece antiviral gruplarıyla kıyaslandığı ve fark oluşmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.^[33]

Steroid kullanımının kontraendikasyonları ise hipertansiyon, diyabet, gastrit, osteoporoz, psikoz olarak bilinmektedir. Uzun süreli kullanımda görülebilen yan etkiler ise adrenal bezin baskılaması, sıvı elektrolit dengesizliği, endokrin bozukluklar, gastrointestinal (GİS) etkilenmeler, nörolojik bozukluk, psikiyatrik bozukluklar olarak sıralanır. Steroidlerin tedavi süresi 7 ile 10 güne sınırlanmalıdır. Ancak kısa süreli kullanımda yan etki görüldüğüne dair çalışmalar yeterli değildir.^[27]

Alman Dermatoloji Derneği, fasiyal paralizi eşlik etsin veya etmesin herpes zoster otikus olanlara yüksek doz antiviral tedavi (ilk 72 saat) ile birlikte glukokortikoidlerin kullanımını önermektedir.^[34] Uscategui ve ark.^[27] RHS'nin tedavisinde antiviral ajanlara adjuvan olarak verilen kortikosteroidlerin etkinliğini araştırdıkları cochrane derlemede konuyla ilgili randomize kontrollü çalışmanın mevcut olmadığını bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalar genellikle tüm herpes zoster viral enfeksiyonu olanları içermesine rağmen, sadece RHS olan kişiler ele alındığında motor yanıtların düzelmesi, foraminal kompresyon nedeniyle olan periferik sinir hasarının ve santral sinir sistemi tutulumunun engellenmesi açısından kortikosteroidler kullanılabileceği düşünülmektedir.^[22]

Sonuç olarak, Ramsay Hunt Sendromu tedavisinde temel olarak viral yükün replikasyonunu engelleyen antiviral ajanlar ve enfeksiyona sekonder gelişen enflamasyonu ve sinir hasarını düzelteren kortikosteroidler yer almaktadır. Steroidler bilinen farmakolojik etkileri nedeniyle kesin kanıtlar olmasa bile tedaviye katkıları olduğu düşünülerek verilmektedir. Ancak bu ajanların etkisini değerlendiren randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Antiviral ajanların ise herpes zoster enfeksiyonlarında, hastalık şiddetini azalttığı, iyileşme süresini kısalttığına dair yayınlar bulunmakla birlikte RHS'de kullanımına dair yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma yoktur. Bu nedenle konuyla ilgili daha fazla sayıda randomize kontrollü çalışmanın yapılma gerekliliği açıktır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Sweeney CJ, Gildea DH. Ramsay Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:149-54.
2. Hunt JR. On herpetic inflammations of the geniculate ganglion. A new syndrome and its complications. *J Nerve Ment Dis* 1907;34:73-96.
3. Murakami S, Hato N, Horiuchi J, Honda N, Gyo K, Yanagihara N. Treatment of Ramsay Hunt syndrome with acyclovir-prednisone: significance of early diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1997;41:353-7.
4. Hato N, Kasaki H, Honda N, Gyo K, Murakami S, Yanagihara N. Ramsay Hunt syndrome in children. *Ann Neurol* 2000;48:254-6.
5. Robillard RB, Hilsinger RL Jr, Adour KK. Ramsay Hunt facial paralysis: clinical analyses of 185 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;95:292-7.
6. Devriese PP, Moesker WH. The natural history of facial paralysis in herpes zoster. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1988;13:289-98.
7. Yeo SW, Lee DH, Jun BC, Chang KH, Park YS. Analysis of prognostic factors in Bell's palsy and Ramsay Hunt syndrome. *Auris Nasus Larynx* 2007;34:159-64.
8. Uri N, Greenberg E, Kitzes-Cohen R, Doweck I. Acyclovir in the treatment of Ramsay Hunt syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:379-81.
9. Morrow MJ. Bell's Palsy and Herpes Zoster Oticus. *Curr Treat Options Neurol* 2000;2:407-416.
10. Kim JH, Chung PW, Oh S, Hong SB, Chung CS, Jung CW, et al. Ramsay Hunt syndrome complicated by a brainstem lesion. *J Clin Virol* 2007;39:322-5.
11. Weinberg JM. Herpes zoster: epidemiology, natural

- history, and common complications. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:S130-5.
12. Kim YH, Chang MY, Jung HH, Park YS, Lee SH, Lee JH, et al. Prognosis of Ramsay Hunt syndrome presenting as cranial polyneuropathy. *Laryngoscope* 2010;120:2270-6.
13. Kuhweide R, Van de Steene V, Vlamincx S, Casselman JW. Ramsay Hunt syndrome: pathophysiology of cochleovestibular symptoms. *J Laryngol Otol* 2002;116:844-8.
14. Kaberos A, Balatsouras DG, Korres SG, Kandiloros D, Economou C. Audiological assessment in Ramsay Hunt syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:68-76.
15. Kim J, Jung J, Moon IS, Lee HK, Lee WS. Statistical analysis of pure tone audiometry and caloric test in herpes zoster oticus. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2008;1:15-9.
16. Saito S, Ochi K, Kobayashi T, Sugiura N, Komatsuzaki Y, Ohashi T. Vestibular-evoked myogenic potentials in two patients with Ramsay Hunt syndrome. *Auris Nasus Larynx* 2003;30 Suppl:S89-92.
17. Lu YC, Young YH. Vertigo from herpes zoster oticus: superior or inferior vestibular nerve origin? *Laryngoscope* 2003;113:307-11.
18. Eskiizmir G, Uz U, Taşkıran E, Unlü H. Herpes zoster oticus associated with varicella zoster virus encephalitis. *Laryngoscope* 2009;119:628-30.
19. Gregoire SM, van Pesch V, Goffette S, Peeters A, Sindic CJ. Polymerase chain reaction analysis and oligoclonal antibody in the cerebrospinal fluid from 34 patients with varicella-zoster virus infection of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:938-42.
20. Murakami S, Honda N, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Hato N, Gyo K. Rapid diagnosis of varicella zoster virus infection in acute facial palsy. *Neurology* 1998;51:1202-5.
21. Dickins JR, Smith JT, Graham SS. Herpes zoster oticus: treatment with intravenous acyclovir. *Laryngoscope* 1988;98:776-9.
22. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 1:S1-26.
23. Ko JY, Sheen TS, Hsu MM. Herpes zoster oticus treated with acyclovir and prednisolone: clinical manifestations and analysis of prognostic factors. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000;25:139-42.
24. Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Inouye L. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997;157:909-12.
25. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 1994;330:896-900.
26. Kinishi M, Amatsu M, Mohri M, Saito M, Hasegawa T, Hasegawa S. Acyclovir improves recovery rate of facial nerve palsy in Ramsay Hunt syndrome. *Auris Nasus Larynx* 2001;28:223-6.
27. Uscategui T, Doree C, Chamberlain IJ, Burton MJ. Corticosteroids as adjuvant to antiviral treatment in Ramsay Hunt syndrome (herpes zoster oticus with

- facial palsy) in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008;CD006852.
28. Uscategui T, Dorée C, Chamberlain IJ, Burton MJ. Antiviral therapy for Ramsay Hunt syndrome (herpes zoster oticus with facial palsy) in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008;CD006851.
 29. Ramos Macias A, De Miguel Martinez I, Martin Sanchez AM, Gomez Gonzalez, Martin Galan A. Adding acyclovir to the treatment of facial palsy. A study of 45 cases. Acta otorrinolaringologica espanola 1992;43:117-120.
 30. Porter S. Do antiviral agents effectively treat Ramsay Hunt syndrome? Evid Based Dent 2008;9:116.
 31. de Ru JA, van Benthem PP. Combination therapy is preferable for patients with Ramsay Hunt syndrome. Otol Neurotol 2011;32:852-5.
 32. Chen N, Yang M, He L, Zhang D, Zhou M, Zhu C. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database Syst Rev 2010;CD005582.
 33. Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW Jr, Tyring S, Mertz GJ, Pappas PG, et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Ann Intern Med 1996;125:376-83.
 34. Gross G. Herpes zoster and Herpes zoster pain . From the Working Group on Dermatologic Infectiology of the German Dermatology Society. J Dtsch Dermatol Ges 2003;1:398-407. [Abstract]