

## Herpes Simpleks Ansefaliti: Üç Olgu

Reşit Mıstık\*, Safiye Helvacı\*, Kaya Kılıçturgay\*\*

**ÖZET.** Klinik, elektro ensefalogram (EEG) ve kranial kompute tomografi (KKT) bulguları ile tanı konan farklı klinik seyirli üç herpes simpleks ansefaliti (HSA) olgusu rapor edildi. İki olguda akut, bir olguda subakut seyir görüldü. İki olguda erken dönemde KKT bulguları normaldi. Asiklovir tedavisi verilen olgulardan birinci olgu tamamen, ikinci olgu mental ve motor sekellerle, üçüncü olgu yalnızca mental sekellerle iyileşti.

**Anahtar Kelimeler .Ansefalit .Herpes simpleks virusu.**

### Herpes Simplex Encephalitis: Three Cases

**SUMMARY.** It was reported three cases of herpes simplex encephalitis which were recognized by clinical, electroencephalogram and cranial computed tomography (CCT) with different clinical aspects. Two cases were acute and one was subacute. Early stages CCT findings were normal in two cases. After acyclovir therapy, first case was healed completely, second with motor and mental deficiency, and the third case was healed with mental deficiency.

**Key Words .Encephalitis .Herpes simplex virus.**

Herpes simpleks virusu (HSV) sıklıkla bölgesel duyu ganglionlarında persiste eder<sup>1</sup>. Seyrek olarak ansefalit yapar. Merkezi Sinir Sisteminde sporadik olarak görülen akut viral hastalıkların en sık nedenidir<sup>2</sup>.

Herpes simpleks virus ansefalitinin patogenezi hakkında az şey bilinmesine rağmen; nöral yolla virusun beyine ulaştığı kabul edilmektedir<sup>3</sup>. İmmun yetmezliği olmayanlarda hedef bölge olan temporal loblarda nekrotizan-hemorajik bir ansefalit yapar<sup>2,4</sup>. Gerçekten bu lokalizasyon ve anatomopatolojik durum fare ve tavşanlarda oluşturulan deneysel enfeksiyonlarda da saptanmıştır<sup>4,5,6</sup>.

HSV enfeksiyonlarının özel ve seçilmiş ilacı asiklovirdir. Ansefalitte mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı ve olguların % 38'ini normal fonksiyonlarına döndürdüğü bildirilmiştir<sup>7</sup>.

Genellikle mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan HSV ansefaliti olgularının bazılarında erken dönemde KKT bulgularının olmaması ve nadir

olarak hastalığın yavaş seyirli olabileceği de bildirildiğinden ve ilk bakışta bir olguda subaraknoidal kanama ile karışabilmesi nedeniyle bu olguları rapor etmeyi uygun bulduk.

### OLGU 1:

Protokol No: 329343/Y 16.1.1993

O.T. 52 yaşında, erkek, emekli deniz astsubay, Gemlik-BURSA.

Bir hafta devam eden hafif öksürük, burun akıntısına iki gün önce eklenen uyku hali, başağrısı ve unutkanlık nedeniyle Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Polikliniğine başvuran hasta Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine yatırıldı.

### Fizik Muayenede (FM):

Ateş 37,4°C, uykuya eğilimli, sıkıntılı, şuur açık, yer ve zaman oryantasyonu tam değil. Ense sertliği yok, Babinski bilateral pozitif ve kemik-veter refleksleri artmış idi. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

### Anormal laboratuvar bulguları:

Sedimentasyon: 1 saatte 50 mm

Beyin Omurilik Sıvısı (BOS): Hemorajik, 16000 eritrosit/mm<sup>3</sup> (eski ve yeni eritrosit), Pandy (—) negatif, glikoz 64 mg/dl (kan glikozu 132 mg/dl), protein 45 mg/dL, klorür 119 mEq/L

\* Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD

\*\* Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD

Geliş Tarihi: 28.4.1993

Kabul Tarihi: 13.10.1994

EEG: Sağ fronto-temporalde belirgin jeneralize, yaygın aktiviteli, zemin aktivitesinde yavaşlama saptanan, anormal EEG; ansefalopatiyi destekler olarak yorumlandı.

KKT: Normal olarak değerlendirildi.

#### *Klinik Seyir:*

Subfebril ateşlenmeleri devam eden, konfüzyonu zaman zaman artıp azalan olguda ertesi gün ense sertliği gelişti. Lomber ponksiyonla tekrar BOS alındı.  $1600/\text{mm}^3$  eritrosit ve  $20/\text{mm}^3$  lökosit görüldü. BOS'un mikrobiyolojik ve biyokimyasal tetkikleri normal bulundu. 19.1.1993'te KKT tekrarlandı ve sağda temporal fossada hipodens; belirgin kontrast tutmayan, kitle etkisi göstermeyen lezyon mevcut olup solda transvers sinus belirgin boya tutuyor olarak rapor edildi. Lomber ponksiyonda üç tüpe de hemorajik BOS gelmesi ile önce subaraknoidal kanamayı düşündüren olgunun takiplerinde konfüzyonunun artması, ajitasyonların ortaya çıkması, KKT ve EEG bulguları ile lezyonların karşı temporal fossaya yayılma eğilimi göstermesi ve bu bölgelerde sınırlı kalması ile HSV ansefaliti tanısı kondu. 20.1.1993'te  $30 \text{ mg/kg/gün}$  (2000 mg/gün) dozunda i.v asiklovir tedavisine başlandı.

Tedavinin üçüncü gününden sonra yavaş yavaş ajitasyonları, yer ve zaman oryantasyonu düzeldi, şuuru açık, koopere hale geldi. Ense sertliği kayboldu. Sedimentasyon normale indi ( $5 \text{ mm/saat}$ ). Asiklovir tedavisi 12. günde kesildi. Kontrol KKT'de iki taraflı olan hipodens alanın solda tamamen geçtiği, sağ temporalde ise gerilediği görüldü.

5.2.1993'te çekilen EEG, normal sınırlarda kabul edilen EEG olarak rapor edildi.

Olgu 9.2.1993'te şifa ile taburcu edildi.

#### **OLGU 2:**

Protokol No: 129574-Y 29.11.1989

M.B. 33 yaşında, evli, işçi, Orhangazi.

5 gün önce ateşli üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde başlayan yakınmalarına şuur bulanıklığı eklenince 27.11.1989'da Bursa Sosyal Sigortalar Kurumu Hastanesine başvurulmuş. Burada yapılan fizik muayenede: Ateş  $37.2^\circ\text{C}$ , ense sertliği (+), Babinski sağda lakayd bulunmuş. LP'de BOS'ta hücre yok, Pandy (-), basınç normal imiş. KKT çekilmiş ve patolojik bir bulgu bulunamamış. 29.11.1989'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıklarına sevkle yatırıldı.

FM'de şuur kapalı, ense sertliği şüpheli, Babinski bilateral lakayd.

#### *Anormal laboratuvar bulguları:*

Sedimentasyon:  $100 \text{ mm/saat}$

BOS: Berrak, basınç artmış, Pandy (-),  $10/\text{mm}^3$  lökosit,

EEG: Yaygın yavaş dalgalar hakim. Diffüz kortikal fonksiyon bozukluğu, diffüz ansefalopati ve paroksizmal (periyodik) olayı destekler olarak yorumlandı.

KKT: Normal olarak değerlendirildi.

#### *Klinik Seyir:*

29.11.1989'da yatırılan hastada ateş  $39,8^\circ\text{C}$ 'a kadar yükseldi. 5.12.1989'da KKT tekrarlandı ve sol temporal ve pariyetal bölgede belirgin olmak üzere her iki serebral hemisferde yoğunluk azalması (hipodens), santral ve periferik BOS alanlarında silinme mevcuttur (Beyin ödemi + solda yer kaplayan süreç etkisi olan lokal ansefalit alanı olarak yorumlandı). 6. günde şuur açık, ancak kooperasyon kurulamıyordu. Ateş 9. günde  $38^\circ\text{C}$ 'a indi.  $30 \text{ mg/kg/gün}$  (2000 mg/gün) dozunda i.v. asiklovir tedavisine başlandı. Tedavi 12. günde kesildi. Ense sertliği uzun süre devam etti (2 ay). 10.12.1989'da çekilen kontrol KKT'de tüm kesitlerde, her iki hemisferde, frontal, pariyetal ve temporal lobları tutan ve oksipitale doğru uzanan düzensiz konturlu kontrastsız kesitlerde hipodens alanlar dikkati çekmekte olup görünüm HSV ansefaliti bulgularına uyar olarak rapor edildi. Kontrol KKT takiplerinde hipodens alanların gerilediği saptandı.

Akciğer enfeksiyonu oluşan olgu uzun süre yatırıldı. 7.3.1990'da, şuur açık ancak kooperasyon ve oryantasyonu olmayan, negatif tutumlu, motor defisitli sekelli bir olgu olarak taburcu edildi.

#### **OLGU 3:**

Protokol No: 391975-Y 18.12.1987

A.K. 20 yaşında, ev hanımı, 4,5 aylık gebe Yalova.

Baş ağrısı, kusma, dalgınlık.

Yakınmaları 5 gün önce kusma ve başağrıları ile başlamış, bunlara son iki günde dalgınlık eklenince Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine müracaatla yatırıldı.

FM'de; şuur konfü, uykuya eğilimli, yer ve zaman oryantasyonu yoktu. Ateş  $38.7^\circ\text{C}$ , ense sertliği (+), Babinski solda pozitif.

#### *Anormal laboratuvar bulguları:*

Sedimentasyon:  $35 \text{ mm/saat}$

BOS: Basınç normal, Pandy: Eser, protein  $150 \text{ mg/dL}$ , klorür  $122 \text{ mEq/L}$ , glikoz  $44 \text{ mg/dL}$  (kan glikozu  $76 \text{ mg/dL}$ )  $410 \text{ lökosit/mm}^3$  (% 85 lenfosit, % 15 polimorf nüveli lökosit).

EEG: Diffüz yavaş dalgalardan oluşmakta (ansefalopatiyi destekler olarak yorumlandı)

KKT: Sağ temporalde daha belirgin hipodens alanlar saptandı.

#### *Klinik Seyir:*

18.12.1987'de yatırılan ve  $30 \text{ mg/kg/gün}$  ( $1750 \text{ mg/gün}$ ) dozunda asiklovir tedavisi verilen olgunun takiplerinde ateş  $39.3^\circ\text{C}$ 'den 10 günde normale indi.

Konfüzyonu kayboldu, ancak oryantasyon bozukluğu devam etti. 14.1.1988'de tekrarlanan EEG'de yaygın yavaş dalga halinin devam ettiği görüldü. Geçmişinde normal psikolojik yapıda olduğu bildirilen olgu; oditif ve vizüel halüsinasyonları olan, yer ve zaman konusunda dezoryante (yerleşen bir organik beyin sendromlu) hasta olarak 26.1.1988'de taburcu edildi. Daha sonraki izlemelerinde, bebeğin sağlıklı olarak doğduğu ifade edildi.

### Tartışma

HSV; immün sistemi normal olgularda, akut başlayan, mortalitesi yüksek (% 50-70), özellikle temporal bölgeyi tutan ve bu bölgede hemorajik-nekrotizan enflamasyon karakterinde bir ansefalit yapabilir<sup>4,8</sup>. Fokal ansefalopatik bulguların en sık sebebidir<sup>9</sup>. Tanıda psikişik değişiklikler, EEG, KKT ve özellikle beyin biyopsisi önemlidir<sup>10</sup>. BOS bulguları % 3-5 olguda normaldir (bir olgumuzdaki gibi) ve yeni doğan dönemi dışında BOS'tan virus izolasyonu çok nadirdir<sup>8,9</sup>. Bu nedenle BOS'un tanıda değeri yok veya çok azdır. Ancak son yıllarda özellikle hastalığın ilk üç gününde alınan BOS'ta HSV antijeni saptanabilmektedir. Yönteme bağlı olarak duyarlılığının % 80-95, özgülüğünün ise % 90-100 oranında olduğu bildirilmektedir<sup>11,12</sup>. Olgularımızda tanı klinik, EEG ve KKT ile konmuştur. KKT de paryeto-temporal bölgede hipodens alanlar görülebilir<sup>13,14</sup>. Genellikle lezyonlar tek taraflı olarak görülmekteyse de iki olgumuzdaki gibi iki taraflı olan olgular da vardır<sup>15</sup>. İki olgumuzda (1 ve 2 nolu) olduğu gibi erken dönemde KKT bulgularının normal bulunabileceği de bildirilmiştir<sup>14,16</sup>. Olgularımızda da 3-5 gün sonra tekrarlanan KKT'lerde temporal veya paryeto-temporal bölgelerde hipodens alanlar saptandı.

HSA'de EEG bulguları fokalden diffüze kadar farklı bozuklukları gösterebilmektedir. Bazı araştırmacılar EEG'deki fokal yavaş aktiviteyi HSA'nin karakteristik bir bulgusu olarak yorumlamakta ancak bunun patognomonik olmadığı bildirilmektedir<sup>17</sup>.

Nonherpetik ansefalit, beyin absesi, serebrit, menenjit, beyin infarktı ve tümör ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Ancak bu hastalıklarda temporal loblarda HSA'ni anımsatan hipodensite, hemoraji ve damarlarda kontrast artışı nadir olarak görülür<sup>14</sup>. Nonherpetik ansefalitlerde ise temporal loba lokalize hemorajik hezyonların görülmediği bildirilmektedir<sup>18</sup>.

Tedavisiz olgularda % 50-70 mortalite, ancak % 2.5 sekelsiz iyileşme görülür. Tedaviyle mortalite oranı % 18-28'e inmekte, iyileşenlerde ise en iyi ihtimalle % 62 oranında motor ve mental bozukluk kalabildiği bildirilmektedir<sup>19,20</sup>. Birinci olguda motor ve mental sekel oluşmamış, ikinci olguda motor ve mental

üçüncü olguda ise yalnızca mental bozukluklar sekel olarak kalmıştır.

HSV enfeksiyonlarının tedavisinde vidarabin ve asiklovir kullanılmaktadır. Son yıllarda toksisitesi az, etkinliği daha fazla olan asiklovir ilk düşünülmesi gereken ilaç olarak bildirilmektedir<sup>7,21,22,23</sup>. Biri gebe olan olgularımıza uyguladığımız asiklovire bağlı herhangi bir yan etki saptanmadı. HSV replikasyonunun selektif inhibitörü olan asiklovir tedavisine; erken dönemde klinik ve laboratuvar olarak HSA düşünülen olgularda ampirik olarak başlanması önerilmektedir<sup>10</sup>.

Sonuç olarak; HSA'nin farklı kliniklerle seyredilebileceği (akut ve subakut), birkaç gün sonraki kontrol KKT'lerde temporo-paryetal bölgede hipodens alanlar oluşabileceği halde KKT'nin erken dönemde normal bulunabileceği (birinci ve ikinci olgularda), EEG'nin ise baştan beri patolojik olduğu görülmektedir. Bu nedenlerle HSA şüphesinde derhal etkin bir drog olan asiklovir verilmesi ile morbidite ve mortalitenin azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

Yrd. Doç. Dr. Reşit MİSTİK  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hast. ABD  
Tel: 4428400  
16059 Görükle / BURSA

### Kaynaklar

1. Green KD, Ostrove JM, Dragovic LJ, Smialek JE and Straus SE: Latent HSV in human trigeminal ganglia. Detection of an immediate early gene "Anti-sense" transcript by in situ hybridization. N Eng J Med. 317:1427-1432, 1987.
2. Hirsch MS: Herpes simplex virus, in Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds): Principles and practice of infectious diseases, Vol Two, Third Ed. New-york: Churchill Livingstone, 1990, pp. 1144-1153.
3. Ugolini G, Kuypers HGJM, Strick PL: Transneuronal transfer of herpes virus from peripheral nerves to cortex and brainstem. Science. 243:89-90, 1989.
4. Hudson JS, Dix DR and Streilein W: Induction of encephalitis in SJL mice by intranasal infection with herpes simplex virus type 1: A possible model of herpes simplex encephalitis in humans. J Infect Dis. 163:720-727, 1991.
5. Stroop WG, Schaefer DC: Production of encephalitis restricted to the temporal lobes by experimental reactivation of herpes simplex virus. J Infect Dis. 153:721-731, 1986.
6. Schlitt M, Lakerman AD, Wilson ER, To A, Acoff RW, Harsh III GR and Whitley RJ: A rabbit model of focal herpes simplex encephalitis. J Infect Dis. 153:732-735, 1986.
7. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, Schooley RT, Luby JP, Aoki FY, Hanley D, Nahmias AJ, Soong S-J and the NIAID Collaborative Antiviral Study Group: Vidarabin versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Eng J Med. 314:144-149, 1986.
8. Whitley RJ: Viral encephalitis. N Eng J Med. 323:242-250, 1990.
9. Whitley RJ, Soong S-J, Linneman CJr, Liu C, Pazin G, Alford CA: Herpes simplex encephalitis: Clinical assessment. JAMA. 247:317-320, 1982.

10. Soong S-J, Watson NE, Caddell GR, Alford CA Jr, Whitley RJ and the NIAID collaborative anti-viral study group: Use of brain biopsy for diagnostic evaluation of patients with suspected herpes simplex encephalitis: A statistical model and its clinical implications. *J Infect Dis.* 163:17-22, 1991.
11. Lakeman FD, Koga J, Whitley RJ: Detection of antigen to herpes simplex virus in cerebrospinal fluid from patients with herpes simplex encephalitis. *J Infect Dis.* 155:1172-1178, 1987.
12. Dascal A, Chan-Thim J, Morahan M, Portnay J, Mendelson J: Diagnosis of herpes simplex virus infection in a clinical setting by a direct antigen detection enzyme immunoassay kit. *J Clin Microbiol.* 27:700-704, 1989.
13. Lee SH, Rao KCVG: Cranial computed tomography. New York: McGraw-Hill Book Company, 1983, pp. 530-533.
14. Enzmann DR, Ranson B, Norman D and Talberth E: Computed tomography of herpes simplex encephalitis. *Radiology.* 129:419-425, 1978.
15. Kaufman DM, Zimmerman RD and Straus SE: Computed tomography in herpes simplex encephalitis. *Neurology.* 29:1392-1396, 1979.
16. Greenberg SB, Taber L, Septimus E, Kohl S, Puck J, Bryan N: Computerized tomography in brain biopsy proven herpes simplex encephalitis: Early normal results. *Arch Neurol.* 38:58-59, 1981.
17. Illis LS, Taylor FM: The electroencephalogram in herpes simplex encephalitis. *Lancet.* 1:718-720, 1972.
18. Pexman JHW, McFeely WE, Salman MV: The angiographic and brain scan findings in acute nonherpetic encephalitis. *Br J Radiol.* 47:862-868, 1974.
19. Whitley RJ, Soong S-J, Dolin R, Galasso GJ, Chien LT, Alford CA and the Collaborative Study Group: Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. *N Eng J Med.* 297:289-294, 1977.
20. Whitley RJ, Soong S-J, Hirsch MS, Karchmer AW, Dolin R, Galasso G, Dunnick JK, Alford CA and NIAID Collaborative Antiviral Study Group: Herpes simplex encephalitis: vidarabin therapy and diagnostic problems. *N Eng J Med.* 304:313-318, 1981.
21. Whitley RJ and Gann JW Jr: Acyclovir: A decade later. *N Eng J Med.* 327:782-789, 1992.
22. Sköldenberg BT, Forsgren M, Alestig K, Bergström T, Burman L, Dahlqvist E, Forkman A, Fryden A, Lövgren K, Norlin K, Norrby R, Olding-Stenkvisst E, Stiernstedt G, Uhnöo I, de Vahl K: Acyclovir versus vidarabin in herpes simplex encephalitis: randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet.* 2:707-711, 1984.
23. Whitley RJ: Herpes simplex virus infections of the central nervous system. *Am J Med.* 85(Suppl 2A):61-67, 1988.