

## HERPES SİMPEKS VİRÜS TIP-1'İN NEDEN OLDUĞU SİNİR SİSTEMİNİN FARKLI ENFEKSİYÖZ VE POSTENFEKSİYÖZ BOZUKLUKLARI: KLİNİK SERİ\*

Nimet KABAKUŞ Mustafa AYDIN

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ – TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 14.06.2005 Kabul Tarihi: 18.10.2005

### ÖZET

Herpes simpleks virüs tip-1 (HSV-1), başlıca ensefalit olmak üzere değişik nörolojik hastalıklara neden olabilir. Bu çalışmada, HSV-1'in neden olduğu sinir sisteminin farklı enfeksiyöz ve postenfeksiyöz bozukluklarının sunulması amaçlandı.

HSV-1'in neden olduğu sinir sisteminin farklı enfeksiyöz (ensefalit, HSE; akut hemorajik lökoensefalit, AHL) ve postenfeksiyöz (subakut sklerozan panensefalit, SSPE; optik nörit; Guillain-Barre sendromu, GBS) bozuklukları bulunan 11 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ile görüntüleme çalışma sonuçları değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı  $7.86 \pm 3.1$  yıl bulundu. Bunlardan altısı (%54.5) kız, beşi (%45.5) erkek idi. En sık başvuru yakınmalarını ateş (n=11, %100), uykuya eğilim / bilinç kaybı (n=9, %81.8) ve nöbet (n=5, %45.5) oluşturmaktaydı. Fizik muayenede başlıca ateş (n=11, %100), bilinç değişiklikleri (n=9, %81.8) ve nörolojik kusurlar (n=5, %45.5) saptandı. Hastaların tümünün serum ve beyin omurilik sıvısı örneklerinde, ELISA ile HSV-1 antikorları ve / veya PCR ile HSV-1 DNA pozitif bulundu. Olgulardan sekizine (%72.7) HSE, birine HSV-1'in neden olduğu AHL, ikisine sırası ile HSV-1'in neden olduğu GBS / optik nörit ve SSPE tanıları konuldu. Görüntüleme çalışmalarında başlıca fronto-parieto-temporal alanın tutulduğu görüldü. Hastaların yalnız üçü (%27.3) sekelsiz iyileşirken; diğer hastaların önemli bir kısmında ölüm (n=3, %27.3) yada sekelli iyileşme (n=5, %45.5) belirlendi.

HSV-1, ensefalit yanında değişik nöropatolojik durumlar (AHL, GBS, optik nörit ve SSPE) ile ilişkili olabilir. Bu durumların ayırıcı tanısında HSV-1 de düşünülmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Herpes simpleks virüs tip-1, ensefalit, akut hemorajik lökoensefalit, Guillain-Barre sendromu, optik nörit, subakut sklerozan panensefalit.

### ABSTRACT

#### Different Infectious and Postinfectious Disorders of Nervous System Due to Herpes Simplex Virus Type-1: Clinical Series

Herpes simplex virus type-1 (HSV-1) may lead to a variety of neurological disease, mainly encephalitis. The aim of this study was to present the different infectious and postinfectious disorders of nervous system due to HSV-1.

Eleven patients who had infectious (encephalitis, HSE; acute hemorrhagic leukoencephalitis, AHL) and postinfectious disorders (subacute sclerosing panencephalitis, SSPE; optic neuritis; Guillain-Barre syndrome, GBS) due to HSV-1 were enrolled to study. Patients were evaluated by clinically, laboratory testing, and radiological studies. The mean age of patients was  $7.86 \pm 3.1$  years. Among them six (54.5%) were female and five (45.5%) male. Fever (n=11, 100%), mental confusion / loss of consciousness (n=9, 81.8%), and seizures (n=5, 45.5%) were the most common complaints. On the physical examination fever (n=11, 100%), impaired consciousness (n=9, 81.8%), and neurological deficits (n=5, 45.5%) were detected. HSV-1 antibodies by ELISA and / or HSV-1 DNA by PCR performed on serum and cerebrospinal fluid of all patients yielded as positive. Diagnosis of HSE was described in eight of them, and AHL, GBS / optic neuritis, and SSPE due to HSV-1 in each one, respectively. On the radiological studies fronto-parieto-temporal areas were the mainly affected sites. While only three patients (27.3%) fully recovered; other patients died (n=3, 27.3%) or recovered with neurological sequelae (n=5, 45.5%).

HSV-1 may be associated with a variety of neuropathological conditions (AHL, GBS, optic neuritis, and SSPE) other than encephalitis. Therefore, HSV-1 should be considered in the differential diagnosis of these conditions.

**Key Words:** Herpes simplex virus type-1, encephalitis, acute hemorrhagic leukoencephalitis, Guillain-Barre syndrome, optic neuritis, subacute sclerosing panencephalitis.

\* Bu makale 14-17 Eylül 2005 tarihleri arasında İstanbul'da yapılan 29. UMEMPS (Union of Middle Eastern and Mediterranean Pediatric Societies) Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

Herpes simpleks virüs (HSV), çift sarmal DNA içeren zarflı bir virüs olup enfeksiyonları insanlar arasında sık görülür. HSV-1 ve HSV-2 olmak üzere iki suşu tanımlanmıştır. Bu her iki HSV suşu başlıca deri, mukozalar, göz, merkezi sinir sistemi (MSS) ve genital organları tutar; ayrıca sistemik hastalık tablosuna da neden olabilir. HSV-1 deri ve mukozayı, HSV-2 ise genital organları ve annenin genital traktusu yoluyla da yenidoğanları enfekte eder (1, 2).

HSV değişik inflamatuvar nörolojik hastalıklara neden olabilir. Bu hastalıklardan başlıca görüleni herpes virüs ensefaliti (HSE)'dir (3-6). Ensefalit, beyin parenkimini etkileyen akut enflamatuvar bir olaydır. Klinik olarak bilinç düzeyinde azalma, konvülsiyonlar ve fokal nörolojik kusurlar ile nitelendirilir. Ensefalite yol açan bir çok bozuklukta sıklıkla meninksler de tutulmaktadır (7, 8). HSE, HSV'nin neden olduğu yaşamı tehdit eden bir MSS enfeksiyonudur. Akut sporadik viral ensefalitlerin en sık nedenidir. Nadir görülmekle birlikte yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Bu olguların yaklaşık üçte biri çocuk ve adölesanlardan oluşmaktadır (2, 4, 6, 9). Çocuk ve erişkin vakaların %90'dan fazlasından HSV-1 sorumludur. Yıllık görülme insidansı milyonda 2.5-4 vaka şeklinde olup cinsiyet ve mevsimsel fark göstermemektedir (6).

Tedavisinin mevcut olmasına rağmen HSE'nin komplikasyon insidansı, kalıcı nörolojik sekel olasılığı ve mortalitesi halen yüksek oranlardadır. Bu durum başlıca yanlış tanı veya spesifik etkenin saptanması ve tedavideki gecikmelere bağlıdır (5, 9, 10). Bu çalışmada, HSV-1'in neden olduğu sinir sisteminin farklı enfeksiyöz ve postenfeksiyöz bozuklukları sunularak erken tanı ve tedavinin önemine dikkat çekilmek istenilmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2000-Mayıs 2005 tarihleri arasında kliniğimizde HSV-1'in neden olduğu sinir sisteminin farklı enfeksiyöz veya postenfeksiyöz bozuklukları tanıları konulan 11 hasta çalışmaya alındı. Hastaların öykülerinde ateş, kusma, baş ağrısı, nöbet ve bilinç kaybı gibi yakınmaları; daha önceki sağlık durumları ile aşılama ve geçirilmiş enfeksiyon öyküsü bulunup bulunmadığı sorgulandı. Fizik ve nörolojik muayene bulguları yanında laboratuvar tetkikleri olarak beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi (hücre, protein, şeker, gram boyama ve kültür); serum ve BOS örneklerinde ELISA tekniği (TKA-4HD, İtalya) ile IgM ve IgG sınıfı HSV-1 antikorların varlığı; polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HSV-1 DNA

pozitifliği araştırıldı. Ayrıca hastaların diğer enfeksiyöz, metabolik, hematolojik ve kollajen-vasküler hastalıklara (bakteriyel / viral; HSV-2, Enterovirusler, EBV, İnfluenza virüsler, Klamidya türleri, Mikoplazma pnömonia, Mikobakteriyum tüberkülozis ve HIV; BOS laktat / pirüvat) yönelik tetkikleri de yapıldı. Klinik ve laboratuvar bulgularına ek olarak elektroensefalografi (EEG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve / veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışma sonuçları incelendi. Tanı, uygulanan tedavi ve klinik sonuçlar değerlendirildi.

İstatistiksel analizler bilgisayar yardımıyla SPSS 11.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Ortalama değerler±standart sapma (SD) olarak verildi.

## BULGULAR

Hastalara ait özellikler tablo 1'de özetlendi. Hastaların ortalama yaşı 7.86±3.1 yıl (3-12 yaş) bulundu.

Bunlardan altısı (%54.5) kız, beşi (%45.5) erkek idi. Hastaların en sık başvuru yakınmaları ateş (n=11, %100), uykuya eğilim / bilinç kaybı (n=9, %81.8), nöbet (n=5, %45.5), kusma (n=4, %36.4) ve baş ağrısı (n=4, %36.4) idi. Bunlara ek olarak birer olguda (no:8, 9, 11) sırası ile güçsüzlük, yürümede güçlük ve irkilme yakınmaları vardı. Olguların tümünün (%100) daha önce sağlıklı olduğu, hiçbirinde başvurudan önceye ait enfeksiyon veya aşılama hikayesinin bulunmadığı belirlendi. Fizik muayenede başlıca ateş (n=11, %100), bilinç değişiklikleri (n=9, %81.8), nörolojik kusur (n=5, %45.5), menengial irritasyon bulguları (n=4, %36.4) ve herpes labialis (n=1, %9.1) saptandı. Bu bulgulara ek olarak bir olguda (no:3) bilateral papil ödemi; bir olguda (no:8) distal kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinde kayıp, bilateral papillit; bir olguda ise (no:11) miyoklonus belirlendi. Hastaların BOS incelemelerinde ortalama değerler olarak; lökosit sayısı (mm<sup>3</sup>) 250.36±228.5 (lenfosit sayısı 170.73±166.7 ve polimorf nüveli lökosit sayısı 70.55±103.4), eritrosit sayısı 70.55±103.4, protein 86.45±37.2 mg/dl ve glikoz 58.91±18.9 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri 102.27±13.5 mg/dl) bulundu. BOS gram boyama ve kültür sonuçlarında özellik saptanmadı. Hastaların tümünün (%100) serum ve BOS örneklerinde, ELISA ile çalışılan HSV-1 IgM ve IgG sınıfı antikorlar ve / veya PCR ile HSV-1 DNA pozitif bulundu.

Tablo 1. Olguların genel özellikleri

Olgu No	Cins	Yaş (yıl)	Başvuru Yakınması	Klinik Bulgular	BOS			
					Lökosit (lenfosit / PNL)	Hücre (mm <sup>3</sup> )	Eritrosit	Protein (mg/dl)
1	K	10	Ateş, nöbet, bilinç kaybı	Ateş, koma	760 (562 / 98)	90	105	50 / 102
2	E	9	Ateş, baş ağrısı, nöbet, bilinç kaybı	Ateş, deliryum, letarji, sol hemiparezi	220 (176 / 44)	30	67	40 / 107
3	K	12	Ateş, kusma, baş ağrısı, bilinç kaybı	Ateş, ense sertliği, letarji, bilateral papil ödemi	20 (20 / 0)	0	60	79 / 96
4	K	5	Ateş, bilinç kaybı, nöbet	Ateş, koma	370 (250 / 120)	40	96	30 / 78
5	E	6	Ateş, bilinç kaybı, nöbet	Ateş, stupor, sağ hemipleji	120 (80 / 40)	30	110	46 / 110
6	K	7	Ateş, uykuya eğilim	Ateş, letarji	360 (324 / 36)	0	26	61 / 98
7	K	10	Ateş, kusma, uykuya eğilim	Ateş, letarji, ense sertliği	210 (180 / 30)	20	105	74 / 118
8 <sup>a</sup>	K	10	Ateş, kusma, baş ağrısı, güçsüzlük	Ateş, herpes labialis, ense sertliği, distal kas güçsüzlüğü, DTR kaybı, bilateral papilit	0 (0 / 0)	0	69	71 / 110
9 <sup>b</sup>	E	3	Ateş, baş ağrısı, yürümede güçlük	Ateş, sağ hemiparezi	450 (90 / 360)	170	148	94 / 125
10	E	3.5	Ateş, nöbet, uykuya eğilim	Ateş, letarji, ense sertliği	240 (192 / 48)	50	125	55 / 89
11 <sup>c</sup>	E	11	Ateş, kusma, irkilme, ilgi kaybı	Ateş, letarji, sağ hemipleji, miyoklonus	4 (4 / 0)	0	40	48 / 92
Ort±Sd		7.86±3.1			250.36±228.5 (170.73±166.7 / 70.55±103.4)	70.55±103.4	86.45±37.2	58.91±18.9 / 102.27±13.5

<sup>a</sup>:Guillain Barre sendromlu olgu <sup>b</sup>:Akut hemorajik lökoensefalitli olgu <sup>c</sup>:Subakut sklerozan panensefalitli olgu

**K**: Kız; **E**: Erkek; **DTR**: Derin tendon refleksi; **BOS**: Beyin omurilik sıvısı; **PNL**: Polimorf nüveli lökosit; **EKŞ**: Eş zamanlı kan şekeri

Tablo 2. Olguların beyin BT / MRG ve EEG bulguları

Vaka No	BT / MRG Bulguları	EEG Bulguları	Tanı	Tedavi	Sonuç
1	Sağ frontoparietal ve sol frontal bölgelerde intensite değişiklikleri	Burst supresyon paterni	HSE	Asiklovir + Dekzametazon	Eksitus
2	Sağ frontoparietal bölgede ödemli alanlar ve buna bağlı orta hat yapılarında şift	Jeneralize yavaş dalga aktivitesi	HSE	Asiklovir + Dekzametazon	MMR + Epilepsi + Hafif sol hemiparezi
3	Her iki parietal lobun posteriorunda yüksek sinovallı ödemli alanlar	Jeneralize yavaş dalga aktivitesi	HSE	Asiklovir + Dekzametazon	Tam iyileşme
4	Bilateral parietotemporal bölgede hemorajik infarkt	Burst supresyon paterni	HSE	Asiklovir + Dekzametazon	Eksitus
5	Ventrikülit, sol temporal bölgede hemorajik infarkt	Sol santral bölgede keskin-yavaş dalga aktivitesi	HSE	Asiklovir + Dekzametazon	Sağ hemiparezi + Epilepsi
6	Minimal beyin ödemi	Sağ temporookspital bölgede keskin-yavaş dalga aktivitesi	HSE	Asiklovir + Dekzametazon	Tam iyileşme
7	Minimal beyin ödemi, sulkal ve pial yapılarda belirginleşme	Her iki temporal bölgede periyodik lateralize epileptiform deşarjlar	HSE	Asiklovir + Dekzametazon	Eksitus
8 <sup>a</sup>	Normal	Normal	GBS / Optik nörit	Asiklovir + IVIG + Metil - prednizolon	Tam iyileşme
9 <sup>b</sup>	Sol parietal lobda periferik ödem ile çevrelenen lobüle-şekli hemorajik alanlar ve sağ temporal lobda kontrastlanma gösteren hiperintensite	Hemisferlerin tempoparietal bölgelerinde keskin-yavaş dalga aktivitesi	AHL	Asiklovir + Dekzametazon	Hafif sağ hemiparezi
10	Yoğun serebral ödem, parenkimde yaygın kalsifikasyonlar ve ventriküller sisteminde ileri derecede dilatasyon	Jeneralize yavaş dalga aktivitesi	HSE	Asiklovir	MMR + Epilepsi
11 <sup>c</sup>	Hidrosefali, sol tempoparietal bölgede gri-beyaz cevher ayrımı yapılmayan ve giruslarda silinmeye neden olan hiperintens alan ile posterior periventriküller simetrik beyaz cevher hiperintensiteleri	Rutin ve diazemli EEG'de periyodik epileptiform deşarjlar	HSE + SSPE	Asiklovir + <i>inosiplex</i> + multivitamin	MMR + Epilepsi

**BT:** Bilgisayarlı tomografi; **MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme; **EEG:** Elektroensefalografi; **HSE:** Herpes simpleks ensefaliti; **GBS:** Guillain-Barre sendromu; **AHL:** Akut hemorajik lökoensefalit; **SSPE:** Subakut sklerozan panensefalit; **IVIG:** İntravenöz immünglobulin; **MMR:** Mental ve motor retardasyon.

a: Guillain-Barre sendromlu olgu

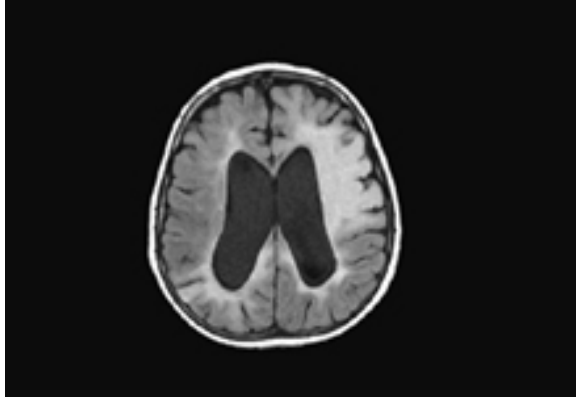
b: Akut hemorajik lökoensefalit

c: Subakut sklerozan panensefalit olgu

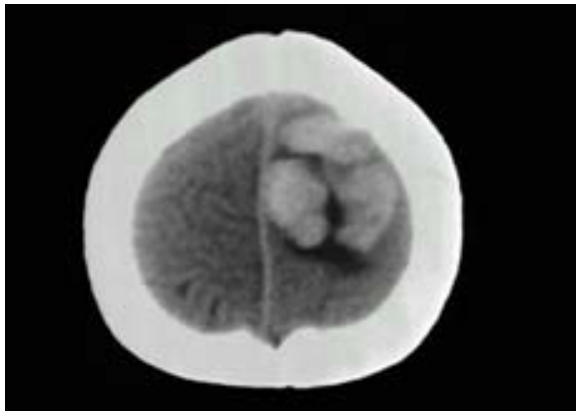
Bir hastada (no:11) HSV-1 antikorları yanında, aynı yöntemle çalışılan kızamık antikorları da pozitif saptandı. Bunun dışında hastaların tümünde diğer enfeksiyöz, metabolik, hematolojik ve kollajen-vasküler hastalıklara yönelik tetkik sonuçları normal bulundu.

Klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak hastalardan sekizine (%72.7) HSE, birine (no:9) HSV-1'in neden olduğu akut hemorajik lökoensefalit (AHL) tanısı konurken; iki hastaya sırası ile (no:8 ve 11) HSV-1'in neden olduğu Guillain-Barre sendromu (GBS) / optik nörit ve subakut sklerozan panensefalit (SSPE) tanıları konuldu (Tablo 1 ve 2). GBS'li hastada tanı EMG bulguları ile de desteklendi.

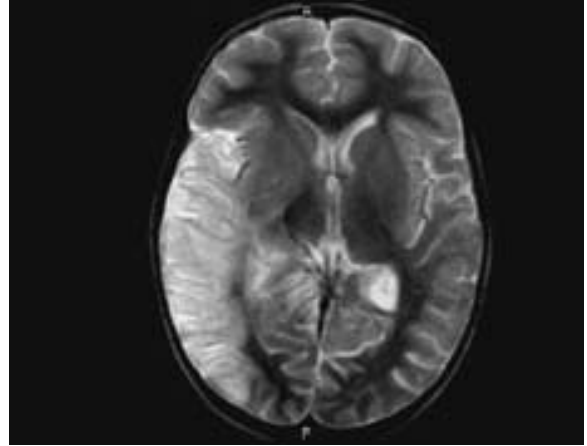
Olguların beyin BT / MRG ve EEG bulguları tablo 2'de özetlendi. Görüntüleme çalışmalarında başlıca fronto-parieto-temporal alanlarda olmak üzere beyinde ödem ve hemorajik enfarktın bulunduğu belirlendi (Tablo 2) (Şekil 1-2).



Şekil 1. SSPE'li hastaya ait T1-ağırlıklı aksiyal MRG kesitinde; hidrocefali, sol temporoparietal bölgede gri-beyaz cevher ayrımı yapılamayan ve giruslarda silinmeye neden olan hiperintens alan ile posterior periventriküler simetrik beyaz cevher hiperintensite-leri izlenmektedir.



Şekil 2. a) AHL'li hastaya ait kontrastsız beyin tomografisinde; sol parietal lobda periferik ödem ile çevrelenen lobüle-şekilli hemoraji alanları görülmektedir.



Şekil 2. b) Aynı hastanın T2-ağırlıklı aksiyal MRG kesitinde; sağ temporal lobda hiperintensite izlenmektedir.

Hastaların EEG bulguları ile serebral tutulumun klinik sonuçları arasında çok sıkı ilişki bulunduğu saptandı; burst supresyon paterni yada periyodik epileptiform deşarjların en kötü prognostik göstergeler oldukları belirlendi (Tablo 2).

Asiklovir tedavisi hastaların tümünde (%100), deksametazon sekiz hastada (%72.7), metilprednizolon ve intravenöz immünglobulin (İVİG) ise bir hastada (%9.1) kullanılmıştı (Tablo 2). Ayrıca nöbeti olan hastalara antiepileptik; SSPE tanısı alan hastamıza da asiklovir tedavisine ek olarak *inosiplex* ve multivitamin tedavileri verilmişti. Sadece üç hasta (%27.3) sekelsiz iyileşirken; diğer hastaların önemli bir kısmında ölüm (n=3, %27.3) yada sekelli iyileşme (n=5, %45.5) belirlendi (Tablo 2).

## TARTIŞMA

HSV-1 ile ilişkili enfeksiyonların üçte ikisinden fazlası daha önce virüse maruz kalmış bireylerde endojen latent HSV-1'in reaktivasyon kazanması sonucu gelişirken; geriye kalan enfeksiyonlar ise daha önce HSV'ye maruz kalmamış bireylerde primer enfeksiyon sonucu gelişmektedir (6). Primer orofarengial HSV-1 enfeksiyonu sonucu virüs aksoplazmik transport yoluyla trigeminal duysal gangliona ulaşır ve burada latent kalır. Reaktivasyon diğer klinik bulgular ile birlikte herpes labialis ile sonuçlanan virüsün retrograd transportuna yol açar (6, 11).

HSE, tedavideki ilerlemelere rağmen henüz yüksek mortalite oranları ile birlikte MSS'nin oldukça yıkıcı enfeksiyonlarından biri olmaya devam etmektedir. Fokal nörolojik bulguları olan febril ensefalopatik hastalarda HSE tanısı sıklıkla düşünülmektedir. Ancak diğer MSS enfeksiyonları da HSE'yi taklit edebildiklerinden dolayı klinik bulgular patognomonik değildir (4, 6, 9). HSE'li

hastalar genellikle ateş, baş ağrısı, nöbetler ve bilinç durumunda değişiklik yakınmaları ile başvururlar (10, 12). Hastalarımızda da değişik nörolojik yakınma ve bulgular vardı; bu yakınma ve bulguların çoğu ensefalit kliniği ile uyumlu iken, bazıları ayrı yada birliktelik gösterebilen başka bir nöropatolojinin bulunduğunu düşündürmekteydi. Nitekim bu olguların ikisinin değişik tanılar alması, HSV-1'in farklı klinik durumlarla birlikteliği bakımından önemlidir.

Beynin HSV enfeksiyonları tanısında BOS kültürünün önemi düşüktür. BOS'da hücre sel ve biyokimyasal değişikliklerin saptanması MSS enfeksiyonu şüphesinin tanısal değerini artırır. HSE'li hastaların BOS incelemelerinde mononükleer baskın hücreler, eritrositler, değişken düzeyde yükselmiş protein ve normal glikoz düzeyleri görülür. Enfeksiyonun hemorajik / nekrotizan doğasından dolayı BOS'da sıklıkla eritrositler vardır (12, 13). Çalışmamızda da BOS'da lenfosit ağırlıklı pleositoz, eritrosit varlığı, normal düzeyde BOS glikozu ile birlikte değişken düzeyde protein artışları saptandı. BOS gram boyama ve kültür sonuçlarında herhangi anlamlı bir bulgu saptanmadı. Klinik özellikler ile birlikte BOS bulguları HSV-1'e bağlı beyin enfeksiyonu şüphesini güçlendirebilir. BOS'da eritrositlerin saptanması beyinde hemorajik / nekrotizan lezyonlar ile seyreden bir enfeksiyonun göstergesi olabilir.

Erken tanı ve hızlı antiviral asiklovir tedavisi prognozun düzelmesi ve ciddi nörolojik komplikasyonların önlenmesi için esastır (5, 6, 9). Bugün için, beyin biyopsisi yerine noninvaziv olan BOS'da virüs spesifik antikorların aranması ve PCR ile HSV DNA'nın saptanması tanıda altın standart olmaya devam etmektedir (4, 6, 12, 14). BOS'da HSV PCR pozitifliğinin duyarlılık ve özgüllüğü %95'in üzerinde olmakla birlikte, negatif sonuçlar hastanın klinik durumu ve örneğin alınma zamanı ile birlikte yorumlanmalıdır (6, 12). Çalışmamızda da klinik bulgular ile birlikte serum ve BOS örneklerinde virüs spesifik antikorların bulunması ve / veya DNA pozitifliğinin saptanması tanıda önemli yer almıştır.

HSV-1 başlıca ensefalit ve aseptik menenjit olmak üzere meningovaskülit, radikülit, transvers myelit, optik nörit ve AHL gibi bir çok farklı nörolojik hastalığa neden olabilir (6, 15-19). Bizim klinik serimizde de HSV-1'in neden olduğu iki ensefalit türü (ensefalit ve AHL) yanında, ilginç olarak iki farklı klinik antite de bulunmaktaydı. Bunlardan SSPE tanısı alan hastamızda, ilk gelişteki klinik ve MRG bulguları ile öncelikli olarak HSE tanısı düşünüldü; ancak daha sonra çekilen rutin ve

diazemli EEG bulguları ve serum / BOS'taki kızamık antikorlarının pozitifliği sonucu "HSV-1'in birliktelik gösterdiği SSPE" tanısı konuldu. Nitekim Anlar ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada; SSPE'li hastaların bir kısmının HSV-1 gibi bazı viral enfeksiyonlar ile birliktelik gösterebileceğini; bunun da SSPE'de görülen inflamatuvar yanıtı arttırmış olabileceğini bildirmiştir (20). Bizim hastamızın da SSPE kliniği ve MRG bulguları beklenenden daha ağır idi; biz de bu durumu HSV-1 birlikteliğinin SSPE kliniğini artırıcı etkisi olarak yorumladık.

Temporal lobdaki MRG bulguları ve EEG'de aynı bölgelerde anormal aktivitenin saptanması HSE tanısını destekler (4, 5, 12). Hastalarımızın görüntüleme çalışmalarında, başlıca fronto-parieto-temporal alanlarda olmak üzere beyinde ödem ve hemorajik enfarktların bulunduğu belirlendi. EEG bulguları ile serebral tutulumun klinik sonuçları arasında çok sıkı ilişki bulunduğu; burst supresyon paterni yada periyodik epileptiform deşarjların kötü prognostik göstergeler oldukları tespit edildi. Görüntüleme çalışmaları ve EEG bulguları HSV-1'e bağlı MSS enfeksiyonlarının tanı ve prognozunu belirlemede yararlı bilgiler sağlayabilir.

Asiklovir tedavisi verilmediği zaman mortalite oranı %70'den fazladır, prognoz kötüdür ve yaşayan vakaların sadece %2.5 gibi küçük bir kısmı normal nörolojik fonksiyonlarına dönerler (6, 12). Serimizdeki hastaların tümüne asiklovir, sekizine deksametazon tedavileri verilmişti. GBS ve optik nörit tanısı alan hastada metilprednizolon ve İVİG tedavileri, SSPE tanısı alan hastada ise *inosiplex* ve multivitamin tedavileri uygulanmıştı. Bunlardan üç hasta klinik düzelmeye, üç hasta ise eksitus ile sonuçlanmıştı. Kalıcı sekel gelişenler içerisinde üç hastada mental ve motor retardasyon, dört hastada epilepsi ve üç hastada ise nörolojik kusur kaldığı belirlendi.

AHL sıklıkla aşılama ve viral enfeksiyonları takiben gelişen yıkıcı özellikte nadir bir demiyelinizan hastalıktır. AHL'nin etiolojisi bilinmemektedir, ancak viral/bakteriyel enfeksiyonların direk veya immün aracılı bir mekanizma ile akut inflamatuvar miyelino patiyeye yol açtığı düşünülmektedir. Etiyolojisi tanımlanmış AHL vakalarında en sık etkenin HSV olduğu saptanmıştır (21, 22). Bu nedenle serebral hemoraji ve enfarkt ile gelen hastalar, özellikle HSV olmak üzere, ensefalite yol açan enfeksiyöz ajanlar açısından da değerlendirilmelidir.

Mito ve ark. (23), akut serebral enfarkt kliniğini taklit eden atipik prezentasyonlu erişkin bir HSE vakası bildirmiştir. Sol hemiparezi, nöbetler ve bilinç

kayı ile başvuran hastanın beyin MRG görüntülemesinde sağ frontal ve parietal loblarda yüksek intensite alanları görülmüştür. İzleminde yüksek ateş, tekrarlayan nöbetler ve bilinç kaybında derinleşme olan hastaya BOS analizini de içeren tetkikleri sonucunda HSE tanısı konulmuştur. Başka bir çalışmada ise (24), HSV-1'in neden olduğu meningoensefalit esnasında inme gelişen bir olgu bildirilmiştir. Biswas ve ark. (25) akut baş ağrısı, davranış değişiklikleri ile gelen ve beyin tomografisinde intraserebral hematoma saptanan erişkin bir hastanın detaylı tetkikleri sonucunda olayın HSV- 1'e bağlı gelişmiş olduğunu saptamıştır.

HSV enfeksiyonu sıklıkla fokal ensefalit gelişmesi ile ilişkilidir, fakat bazen diffüz, non-fokal hastalığa yol açabilir (6). Bu nedenle hafif veya atipik prezentasyonlu ensefalit vakalarında HSE olasılığı da düşünülmelidir.

Literatürde HSV-1 enfeksiyonunu takiben gelişen GBS'li olgular bildirilmiştir (26, 27). Deneysel bir çalışmada (18), HSV-2 enfeksiyonunun spinal kord ve optik sinirde demiyelinizasyon yaptığı gösterilmiştir. HSV-1 ve HSV-2 enfeksiyonları olan 297 yenidoğanın incelendiği bir çalışmada (19), vakaların yaklaşık beşte birinde mikroftalmi, optik nörit, korioretinit, konjonktivit, keratit ve katarakt gibi göz tutulumlarının olduğu gösterilmiştir. Bizim bir olgumuzda da HSV-1'in neden olduğu postenfeksiyöz optik nörit ve GBS belirlendi. Bu durum HSV-1'in çok yönlü nörolojik bozukluklara neden olabileceğini göstermektedir.

HSV-1, ensefalit yanında değişik nöropatolojik durumlarla da (AHL, SSPE, GBS ve optik nörit) ilişkili olabilir. Bu durumların ayırıcı tanısında HSV-1 de düşünülmeli ve laboratuvar kanıtı elde edilene kadar erken tedaviye başlanmalıdır. Erken tanı ve tedavi ile bu nöropatolojik durumların mortalite ve morbiditesinde azalma sağlanacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Kohl S. Herpes Simplex Virüs. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Editors). Nelson Textbook of Pediatrics. 17 th Edition, Philadelphia: Saunders Company, 2004: 1051-1057.
2. Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates. Herpes 2004; 11: 65-76.
3. Menonna J, Goldschmidt B, Haidri N, Dowling P, Cook S. Herpes simplex virus-IgM specific antibodies in Guillain-Barre syndrome and encephalitis. Acta Neurol Scand 1977; 56: 223-231.
4. Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. Semin Pediatr Infect Dis 2005; 16: 17-23.
5. Jha S, Patel R, Yadav RK, Kumar V. Clinical spectrum, pitfalls in diagnosis and therapeutic implications in herpes simplex encephalitis. J Assoc Physicians India 2004; 52: 24-26.
6. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. Herpes 2004; 11: 57-64.
7. Levin M, Walters S. Infection of Nervous System. In: Brett EM (Editor). Paediatric Neurology. 3 rd Edition, New York: Churchill Livingstone, 1996: 643-689.
8. Dyken PR. Viral Diseases of the Nervous System. In: Swaiman KF (Editor). Pediatric Neurology. St. Louis: Mosby Co, 1989: 475-515.
9. Kuhn J, Wieland U, Muller W, Bewermeyer H. Herpes simplex virus type 1 encephalitis. Med Klin (Munich) 2004; 99: 441-446.
10. Poliszuk-Siedlecka M, Wojaczynska-Stanek K, Jamroz E, Stepień E, Marszał E. Herpes encephalitis at children. Wiad Lek 2004; 57: 444-448.
11. Baringer JR, Pisani P. Herpes simplex virus genomes in human nervous system tissue analyzed by polymerase chain reaction. Ann Neurol 1994; 36: 823-829.
12. Eisenstein LE, Calio AJ, Cunha BA. Herpes simplex (HSV-1) aseptic meningitis. Heart Lung 2004; 33: 196-197.
13. Boivin G. Diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. Herpes 2004; 11: 48-56.
14. Schultze D, Weder B, Cassinotti P, et al. Diagnostic significance of intrathecally produced herpes simplex and varizella-zoster virus-specific antibodies in central nervous system infections. Swiss Med Wkly 2004; 134: 700-704.
15. Schmutzhard E. Viral infections of the CNS with special emphasis on herpes simplex infections. J Neurol 2001; 248: 469-477.
16. Whitley RJ. Herpes simplex virus. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (Editors). Infections of the Central Nervous System. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 73-89.
17. Andersen O. Myelitis. Curr Opin Neurol 2000; 13: 311-316.
18. Martin JR. Spinal cord and optic nerve demyelination in experimental herpes simplex virus type 2 infection. J Neuropathol Exp Neurol 1982; 41: 253-266.

19. Nahmias AJ, Visintine AM, Caldwell DR, Wilson LA. Eye infections with herpes simplex viruses in neonates. *Surv Ophthalmol* 1976; 21: 100-105.
20. Anlar B, Pinar A, Yasar Anlar F, et al. Viral studies in the cerebrospinal fluid in subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect* 2002; 44: 176-180.
21. Menkes JH. *Child Neurology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995: 528.
22. Donnet A, Dufour H, Gamberelli D, et al. Acute Weston Hurst necrotizing hemorrhagic leukoencephalitis. *Rev Neurol* 1996; 152: 746-751.
23. Mito Y, Yoshida K, Yabe I, et al. Herpes simplex virus encephalitis presenting with cerebral infarction-like signs and neuroimages. *Hokkaido Igaku Zasshi* 2005; 80: 185-189.
24. Alexandri NM, Tavernarakis A, Potagas C, Molari H, Koutra H. Ischemic stroke and herpes simplex virus type-1 associated meningoencephalitis. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 579-581.
25. Biswas A, Das SK, Roy T, Dhibar T, Ghorai SP. Acute intracerebral haematoma--an unusual presentation of herpes simplex encephalitis. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 69-71.
26. Hayashi Y, Fukuhara N, Yuki N. Atypical Guillain-Barre syndrome associated with ophthalmoplegia and visual impairment following herpes simplex virus type 1 infection. *Rinsho Shinkeigaku* 1994; 34: 724-726.
27. Gedalia A, Sarov I. Herpes simplex virus and Guillain-Barre syndrome in a child. *Harefuah* 1987; 112: 125-127.

---

Yazışma Adresi: Nimet KABAKUŞ, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıklar Anabilim Dalı, 23119 Elazığ – TÜRKİYE  
Tel: 0 424 237 00 00 e-posta: dr1mustafa@hotmail.com

---