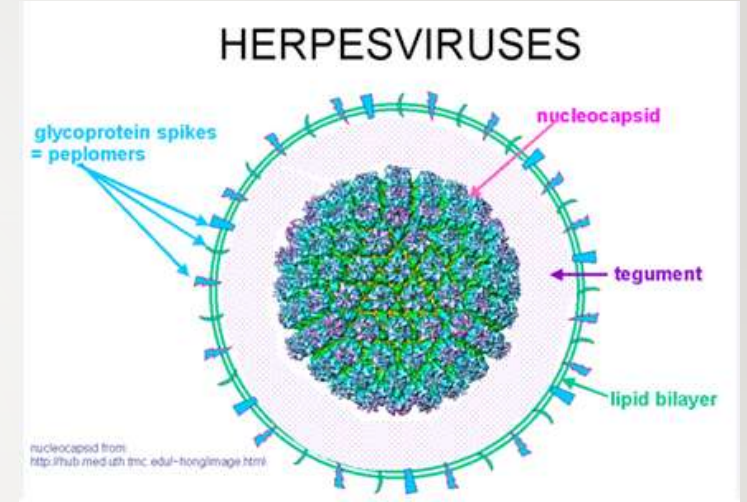


Herpes Ensefaliti ve Komplikasyonları

Dr. L. Nilsun Altunal

Herpes Simpleks Virüs (HSV)

- *Herpesviridae* ailesi
- *Alphaherpesvirinae* alt ailesi
- Genom çift iplikli lineer DNA
- Zarflı
- Duyu sinir ganglionlarında latent kalır
 - HSV Tip 1: Ensefalit (%90)
 - HSV Tip 2: Menenjit
 - %10 ensefalit, yenidoğan, immünyetmezlik



Alt aile (Subfamily)	Genus	Human HV	Virus	Latent odağı	Sitopatik etkisi
Alfa	Simpleks	1	HSV-1	Nöron	Sitolitik
Alfa	Simpleks	2	HSV-2	Nöron	Sitolitik
Alfa	Varicello	3	VZV	Nöron	Sitolitik
Beta	Cytomegalo	5	CMV	Sekretuar gland, böbrek	Sitomegalik
Beta	Roseola	6	HHV-6	Lenfoid doku	Lenfoproliferatif
Beta	Roseola	7	HHV-7	Lenfoid doku	Lenfoproliferatif
Gamma	Lymphocrypto	4	EBV	Lenfoid doku	Lenfoproliferatif
Gamma	Rhadino	8	HHV-8	Lenfoid doku	Lenfoproliferatif

Epidemiyoloji

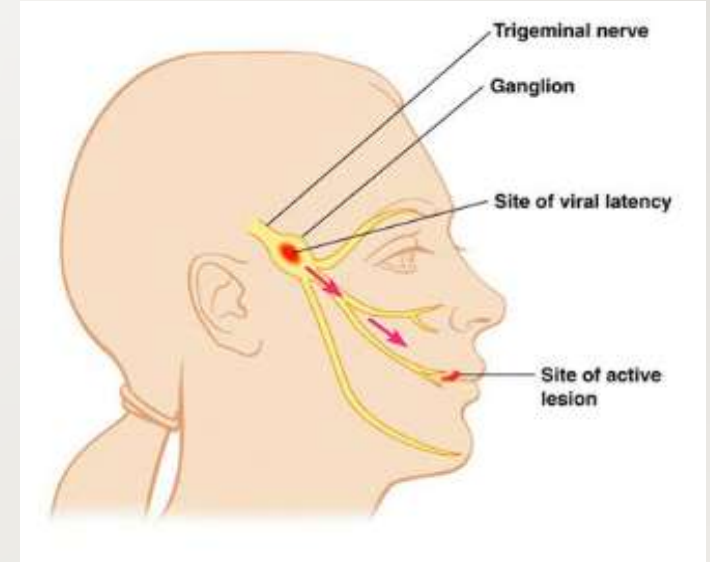
- Hayatı tehdit eden sporadik ensefalitin en yaygın nedeni
- ABD'de viral ensefalit vakalarının %10-20'si (20.000/yıl)
- İsveç ve ABD'de benzer insidans
 - Yıllık doğrulanmış vaka 2.2/1.000.000
- İnsidans, mevsim ve coğrafya ile değişiklik göstermez
- Pediyatrik yaş grubu (6 ay-3 yıl) ve >50 yaş üstü
 - 1/3'ü çocuk ve ergen
 - 1/2'si >50 yaş

Patogenez

Nektin-1 proteini
sinir sistemine
girişte önemli

- Primer orofaringeal enfeksiyon sırasında trigeminal veya olfaktör sinirler ile (%30)
- Tekrarlayan periferik enfeksiyonu olan hastalarda viral reaktivasyon
- Beyindeki latent in-situ HSV'nin reaktivasyonu

- Temporal lob ve komşu limbik sistem etkilenir



Patogenez-Doku hasarı

- Direkt virüs aracılı hasar
- İndirekt immün sistem aracılı hasar
 - Virüse özgül T hücre cevabına bağlı gelişen fokal inflamasyon
 - Sitokin ve nitrik oksite bağlı beyin hasarı
 - IL-4 salınımının artmasıyla eş güdümlü artan beyin hasarı
- Viral yükün hastalıkla ilişkisi bilinmemekte

J Immunol. 1994;152(11):5540

Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(7):3024J

Immunol 1994;152(11):5540

Patogenez-Konak immün yanıt

- İmmüsupresyon, travma, stress
 - Toll-like reseptör yolağında defekt
 - MHC sınıf 1 allotipi
 - CD16A-158V/F dimorfizmi
 - Reseptör/ligand çifti KIR2DL2/HLA-C1'e yüksek affinite
- İmmüsupresif ajanlar
 - Natalizumab, OKT-3, alemtuzumab
 - TNF- α inhibitörleri
 - Siklofosomid
- Tüm beyin radyoterapisi sonrası bildirilen vakalar mevcut

Clin Infect Dis. 2009;49(6):924

Radiol Case Rep. 2022 Dec;17(12):4746-4751

Clin Infect Dis. 2013;57(6):849

J Infect Dis. 1986;153(4):721

Klinik

- Akut veya subakut başlangıçlı
- 24 saatten uzun süren ateş (%90)
- Konfüzyon (%72), halsizlik, baş ağrısı (%58), bulantı
- Nöbet, fokal nörolojik defisit (%41)
 - Fokal kranial sinir defisitleri, hemiparezi, disfazi, afazi, ataksi
 - Akut (<1 hafta)

Klinik

- Bilişsel, davranışsal ve kişilik değişiklikleri
 - Hipomani (Erken dönemde)
 - Anlama yeteneği azalma, parafazik spontan konuşma, amnezi ve duygusal kontrol kaybı (Geç dönemde)
- Diğer ilişkili nörolojik semptomlar
 - İdrar ve fekal inkontinans, lokalize dermatomal döküntüler, Guillain-Barré sendromu

Temporal lob ve limbik system tutulumu ile ilişkili

Neurology. 1995;45(12):2246
South Med J. 1986;79(11):1376
Neurology. 1996;47(6):1374

Tanı-Lomber ponksiyon

- BOS incelemesi
 - Lenfositik pleositoz (10-400 hücre/mikroL) (%95)
 - Protein yüksekliği (50-200 mg/dl) (%80)
 - Eritrosit sayısında artış (%84)
 - Basınç normal veya hafif artmış

BOS glukozunun
düşük olması
beklenmez

BOS bulguları normal olabilir:

- Kliniğin erken döneminde,
- İmmünespesif hastalarda,
- TNF-alfa inhibitörü kullananlarda

Tanı- PCR

- Altın standart BOS'da HSV PCR pozitifliğinin saptanması
 - Duyarlılığı %96
 - Özgüllüğü %99
 - Erken dönemde pozitiflik başlar, 2 hafta-1 ay süresiyle devam edebilir
- Yenidoğan ve immünsupresif hastalarda kandan bakılan HSV PCR da yol gösterici olabilir

Ateş, virüse özgü döküntü, baş ağrısı, BOS ≥ 5 lökosit hücre/mikroL birlikteliği HSV PCR pozitifliği için bağımsız belirleyici olduğu gösterilmiş.

Clin Infect Dis. 2002;35(4):414
J Clin Virol. 2002;25 Suppl 1:S59

Clin Microbiol Rev. 2020 Mar 18;33(2)
Herpes. 2004;11 Suppl 2:57A
Herpes. 2004;11 Suppl 2:48A

Tanı- PCR

- BOS'da HSV PCR negatif sonuçlanan, **klirik şüphesi yüksek hastalarda**
 - Semptom başlangıcından sonraki üç gün içinde HSV PCR testi tekrarlanmalı

Yalancı PCR negatifliği:

- İlk 72 saatte
- BOS'daki eritrosite bağlı
- 48 saatten fazla asiklovir tedavisi

Tanı-Beyin biyopsisi

- PCR testinden önce altın standart tanısal test idi.
- Antiviral tedaviye rağmen klinik iyileşme görülmeyen hastalarda ayırıcı tanıda rolü olabilir
- Viral kültür (%4-5)
- İmmünohistokimyasal olarak HSV antijeni
- İnstu hibridizasyon ile viral DNA

Tanı-Histopatoloji

- İlk 2-3 gün n6trofil infiltrasyonu
- 10-15 g6n sonra makrofaj ve lenfosit hakimiyeti
- Viral antijen tespiti
 - Medial ve inferior temporal lob, amigdala, hipokampus, insula, singulat girusta ve olfaktor kortekste
- 3 hafta sonra h6cresel nekroz, inflamasyon ve gliozis
- Patolojik incelemelerde patognomonik 6zellik, orbitofrontal veya limbik 6rneklerde nekrotizan, hemorajik ensefalittir

Cowdry tip A: B6y6k, eozinofilik intran6kleer inkl6zyon cisimcikleri

İmm6nsupresif hastalarda yetersiz inflamatuvar yanıt nedeniyle atipik lezyonlar g6r6lebilir ve viral antijen tespiti 3 haftadan daha uzun olabilir.

Tanı-BOS'da antijen ve antikor saptanması

- Saflaştırılmış HSV glikoprotein B'ye karşı BOS antikorları
 - Duyarlılığı %97
 - Özgüllüğü %100
 - 10-14 gün içinde pozitifleşir
- BOS'da HSV antijeninin saptanmasının duyarlılığı ve özgüllüğü PCR'a göre düşüktür

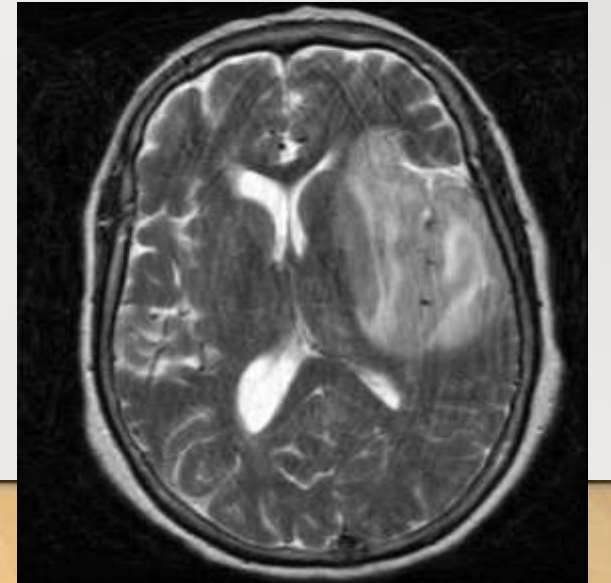
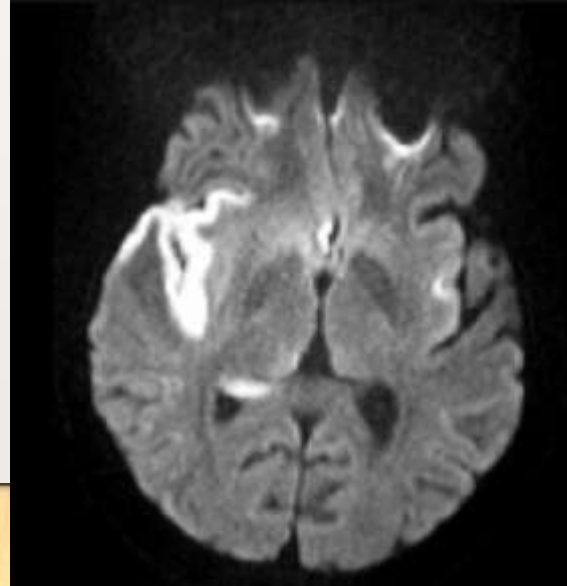
J Infect Dis. 1987;155(1):38

J Infect Dis. 1982;145(6):829

Tanı-Radyoloji

- BT → Şift, beyin ödemi
- MR → Daha sensitif ve spesifik
 - Temporal loblarda (tek taraflı veya iki taraflı), limbik sistem boyunca alt frontal loblara ve insular kortekse doğru ilerleyen erken beyaz madde değişiklikleri
 - T1'de hipodens,
 - T2 ve FLAIR'da hiperintens

Bilateral temporal lob tutulumu herpes ensefalitinin genellikle geç döneminde görülür ve neredeyse patognomoniktir.



Tanı-EEG

- Tek veya her iki temporal lobdan kaynaklanan 2-3 saniyede bir tekrarlayan keskin ve yavaş dalga kompleksi tipiktir
- 2-15 gün
- 2/3 hastada
- Periyodik dalga formları veya paroksismal lateralize epileptiform deşarjların olmaması tanıyı dışlamaz

Tedavi

- Asiklovir 3x10mg/kg IV, 14-21 gün
- Viral DNA polimerazı inhibisyonu
- Erken ampirik tedavi başlanmalı
 - Bilinç kaybından önce, semptom başlangıcından sonraki 24 saat içinde, GKS: 9-15
 - Mortalite ve komplikasyonları önlemek için
 - Erken antiviral tedavi ile bile 2/3 hastada nörolojik defisit

Kötü sonuç belirleyicileri:

- Yaş>30 yaş
- Glasgow koma skoru<6
- Asiklovire başlamadan önceki semptomların süresi >4 gün

Clin Infect Dis 2000; 30:185–7

Tedavi

- Asiklovirin etkinliği, 1980'lerin ortalarında vidarabin ile karşılaştırıldığı çalışmalarında gösterilmiş.
- Diğer ajanların etkinliğini gösteren çalışmalar gerekmektedir.
- Asiklovir bulunamadığı durumlarda gansiklovir (12 saatte bir 5 mg/kg IV)
- Gansiklovir verilemiyorsa, foskarnet (12 saatte bir 90 mg/kg IV veya 8 saatte bir 60 mg/kg IV)

N Engl J Med. 1986;314(3):144.

1985;290(6463):177

<http://aapredbook.aappublications.org/site/news/acyclovir.xhtml> (Accessed on December 04, 2012).

Tedavi-Asiklovir

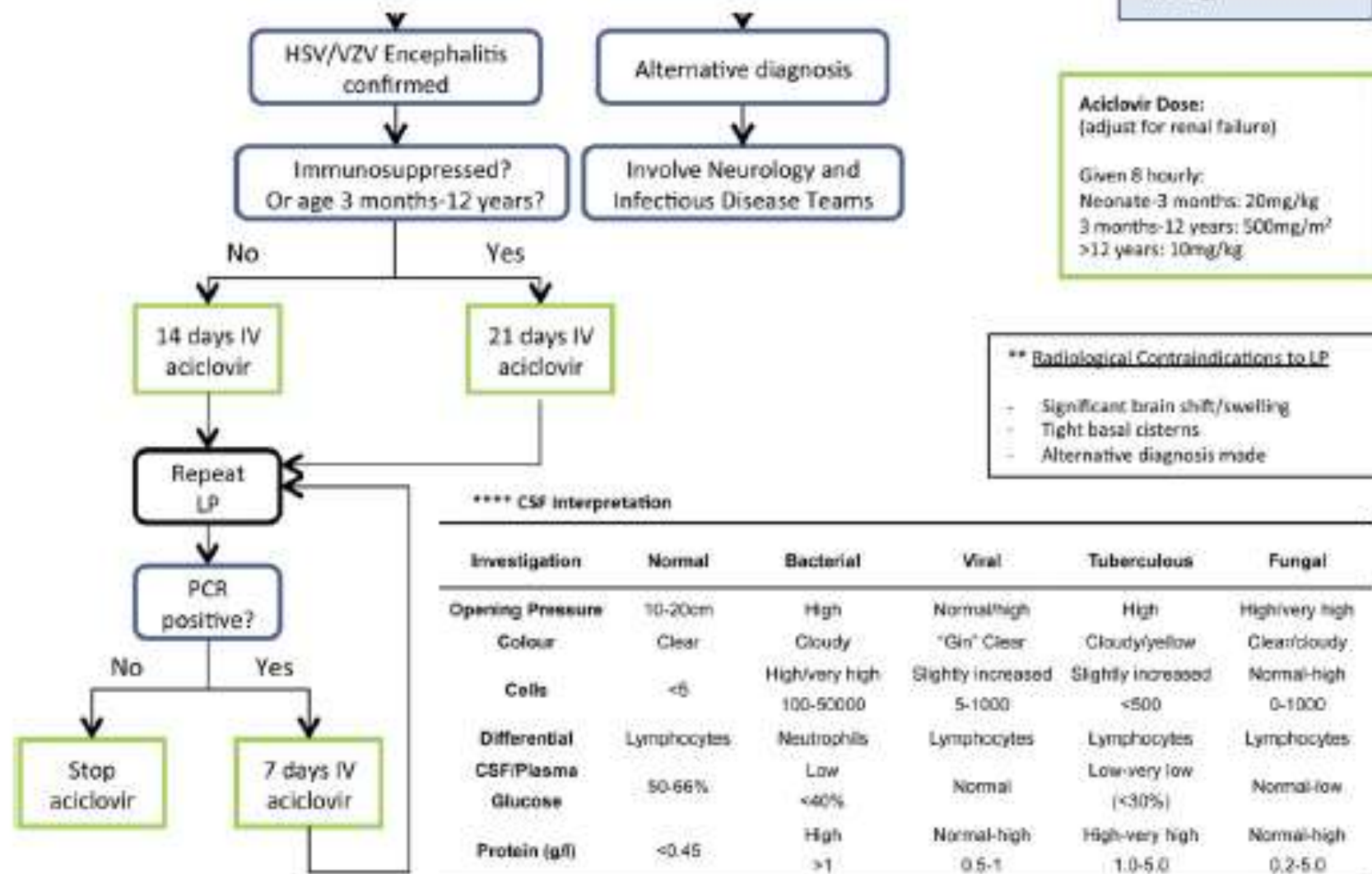
- Yavaş infüzyon ve hidrasyon ile verilmeli
 - İdrardan hızla atılır. Göreceli olarak çözünürlüğü düşüktür.
 - Asiklovir kristalleri ile intratübüler obstrüksiyon
 - Direkt tübüler toksisite
 - Tubülointerstisyel inflamasyon
 - Tedavinin 24-48. saatinden sonra beklenir
- Nörotoksisite
 - Yüksek dozlarda ($3 \times > 10$ mg/kg) veya
 - Doz ayarlaması yapılmayan böbrek yetmezliği vakalarında

- 1-2 saatlik yavaş infüzyon
- İnfüzyondan 1 saat önce başlanıp infüzyon bittikten 6 saat sonraya kadar 125mL/saat IV izotonik

PCR sonucuna göre tedavi yönetimi

- Düşük olasılıklı hastada
 - Normal nöroradyoloji,
 - BOS'ta <5 hücre/mm²,
 - Normal mental durum
- Nörolojik belirti ve semptomların başlangıcından 72 saat sonra saptanan HSV PCR negatifliği ile hastalık olasılığı $<1\%$
- Asiklovir kesilir

- Yüksek olasılıklı hastada
 - Düşündürücü nöroradyolojik bulgular,
 - BOS pleositozu,
 - Pozitif EEG bulguları
 - Nöbet
- PCR negatifliği ile hastalık olasılığı yaklaşık % 5
- Yalancı PCR negatiflik sebepleri dışlanmalı



Patients (when conscious level permits) and their next-of-kin should be made aware of the support provided by voluntary sector partners such as the Encephalitis Society (www.encephalitis.info)

Abbreviations: ABCD Airway breathing circulation and disability; CMV Cytomegalovirus; CSF cerebrospinal fluid; CT computed tomography; EBV Epstein-Barr virus; EEG Electroencephalography; GCS Glasgow coma score; HSV Herpes simplex virus; HIV Human immunodeficiency virus; IV Intravenous; MCIS Microscopic colitis and serositis; MRI Magnetic resonance imaging; PCR Polymerase chain reaction; TB Tuberculosis; VZV Varicella zoster virus

Figure 1 Algorithm for the management of patients with suspected encephalitis.

Ayırıcı tanılar

Arbovirüs enfeksiyonları	Batı Nil ensefaliti, St. Louis ensefaliti, Batı at ensefaliti, Kaliforniya ensefaliti, Doğu at ensefaliti, Japon ensefaliti
Diğer herpesvirüsler	CMV, EBV, VZV
Diğer virüsler	Enterovirüsler, influenza A, kabakulak, adenovirüs, lenfositik koryomenenjit virüsü, JC virüsünün neden olduğu ilerleyici multifokal lökoensefalopati

- Akut dissemine ensefalomyelit
- Subakut sklerozan panensefalit
- Nörosifiliz
- Reye sendromu gibi enfeksiyon sonrası durumlar
- Beyin tümörleri
- Paraneoplastik ve otoimmün ensefalit
- Subdural hematoma, sistemik lupus eritematozus, adrenal lökodistrofi, vaskülit, nöro-Behçet ve toksik ensefalopati gibi diğer enfeksiyöz olmayan nedenler

Mortalite

- Hastaların %70'i tedavi edilemeden ölmekte
- Asiklovir tedavisi ile bile mortalite ve morbidite yüksek

- Çok merkezli, retrospektif ,
Asiklovir ile tedavi edilen 85 hastanın
6. ayda % 15'inde mortalite, %20'sinde morbidite
- Çok değişkenli analizde kötü sonuçla ilişkili faktörler:

Başvuru sırasında APACHE >27
Hastaneye başvuru ile asiklovir tedavisinin
başlanması arasında 2 günden fazla zaman

Clin Infect Dis. 2002;35(3):254

İmmüno­komp­remize hastalarda mortalite
daha yüksek (%7'ye kıyasla %36)

Neurotherapeutics. 2016 Jul;13(3):493-508

Komplikasyonlar

- Kısa dönem komplikasyonlar:
 - Beyin ödemi,
 - Status epileptikus,
 - Kafa içi basınç artışı,
 - Aspirasyon pnömonisi,
 - Serebral venöz tromboz,
 - Serebral enfarktüs
 - Diyabet insipidus

Komplikasyonlar

- Uzun dönem komplikasyonlar:
 - Şiddetli davranış anormallikleri,
 - Antegrad amnezi,
 - Şiddetli bilişsel bozukluk
 - Klüver-Bucy sendromu

Klüver-Bucy sendromu

- Görsel agnozi, azalmış vokal ve motor tepki, hipermetamorfoz, hiperoralite, hiperseksüalite ölçütlerinden en az üçünün bir arada görüldüğü bir sendromdur

Komplikasyonlar

- En sık disnomi (objelerin adlandırılmasında bozukluk)
- Yeni öğrenme → sözlü ve görsel materyal
- İsviçre, 1990-2001, retrospektif, 236 doğrulanmış vaka
 - %86 tekrar hastaneye yatırılarak takip edilmiş.
 - En sık sebep epilepsi (%21)
 - Diğer sebepler nöropsikiyatrik hastalık, tromboembolik olaylar

Otoimmün ensefalit

- Nöronal otoantikörlerin aracılık ettiği otoimmün ensefalit
- En sık N-metil-D-aspartat reseptörüne (NMDAR) karşı
- Belirgin nöropsikiyatrik değişiklikler:
 - Bilinç kaybı, epileps, koreoatetoz dahil diskineziler ve otonom instabilite
- Yakın zamanda HSV ensefalit geçirme öyküsü olan tekrarlayan nörolojik semptomları olan hastalarda
 - BOS'da viral DNA ve anti-NMDAR antikörleri dahil olmak üzere nöronal otoantikörler.

Sonuç olarak

- Herpes ensefaliti, sporadik viral ensefalitler içinde en yaygın görülenidir.
- Klinik olarak yüksek şüphesi olan hastalarda BOS HSV PCR sonuçlanana kadar asiklovir tedavisi başlanmalıdır.
- BOS HSV PCR negatif, klinik şüphe yüksek ise 3 gün içinde PCR testi tekrarlanmalı.
- Antiviral tedavi ile bile mortalite ve morbidite yüksektir.



Teşekkürler