

Ender Bir Ensefalit Nedeni Olarak Lokal Varisella Zoster Enfeksiyonu / Local Varicella Zoster Infection As A Rare Reason For Encephalitis

Fatma Ece Bayam, Ayşe Sağduyu Kocaman, Hadiye Şirin
Ege Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, İZMİR

ABSTRACT

Local Varicella Zoster Infection As A Rare Reason For Encephalitis

Scientific background: Encephalitis is a clinical picture including an acute pyretic disease together with findings of meningeal involvement and cerebral effect, and cellular reaction and high protein level in brain cerebrospinal fluid (CSF). There are many infection agents involving the nervous system. Among these agents, varicella zoster virus (VZV) has been infrequently reported. Neurological complications of VZV may be listed as encephalitis, cerebral ataxia, meningitis, cerebral infarct and facial paralysis. Rare complications of cervicocranial herpes infections are encephalitis, cerebral angitis and myelitis. This paper presents a case who have developed encephalitis following VZV infection related ophthalmic geniculate herpes and discusses the case accompanied by similar cases in the literature.

Case: History of the eighty-three year-old woman, who referred to our clinic with complaints of failure in consciousness developed after swelling on left eyelid and vesicular desquamations, indicated pricking and watering in the left eye, then sleepiness and difficulty in communication nearly four days before confusion in consciousness. Results of neurological examination indicated that there was confusion in consciousness, she could open her eyes upon painful stimulus and she uttered meaningless words. There were edemas around the left eye, vesicular, crusty lesions on the left which seemed to be olfactory traces, hyperemia in the left eye, left pupil dilatation, limitations in inner deviation and outer look. There was reaction to light at both sides. There was no implication for motor lateralization. Babinski bilateral was irrelevant. There was no pathology other than leukocytosis in

routine biochemical examinations. Lumbar ponction indicated no pathology other than moderate level of protein in CSF biochemical examination and moderate increase in the number of cells in direct examination. Herpes simplex virus (HSV) PCR was negative and there was no reproduction in VZV cell cultures. CSF bacteriological, microbiological and cytological examination results were within normal ranges. EEG indicated common slowness in background rhythm activity. Pre- and post-contrast cranial CT and MRI of the case indicated no pathology other than senile atrophy and chronic ischemic changes. There was preseptal orbital cellulitis in pre- post-contrast orbita MRI and paranasal sinus CT imaging. The case was treated with Acyclovir and Cephtriaxon intravenously for 25 days. The conscious improved and eye related findings reduced in the second week of therapy. Repeated CSF examination indicated no change in the high level of protein (72 mg/dl), but no cell reproduction was observed. Control EEG indicated partial improvement in slowness of background rhythm activity. No pathology was determined in control pre- post-contrast cranial MRI.

Conclusion: Accompanied by cases in the literature, this paper presents an encephalitis case developed after ophthalmic geniculate herpes related to VZV infection which is rare but a known reason for encephalitis. We want to share this case with you due to such characteristics as third and sixth cranial nerve involvement despite no early isolation and normal cranial imaging methods, significant reduction in confusion and pathologies determined in EEG and CSF examinations in terms of laboratory and clinical findings as a result of the applied therapy, existence of no immunosuppressive factor other than old age.

Keywords: Encephalitis, varisella zoster virus (VZV), third cranial nerve palsy, sixth cranial nerve palsy

Anahtar kelimeler: Ensefalit, varisella zoster virüsü (VZV), üçüncü kranial sinir paralizisi, altıncı kranial sinir paralizisi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Fatma Ece Bayam
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Bornova/İZMİR
Tel: 0232 390 39 56
GSM: 0505 377 87 81
facebayam@yahoo.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 02.03.2007
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2007

ÖZET

Bilimsel zemin: Ensefalit, akut ateşli bir hastalıkla birlikte meningeal tutulum ve serebral etkilenme bulguları ile birlikte beyin omurilik sıvısında (BOS) hücresel reaksiyon, protein düzeyi yüksekliğinin bir arada bulunduğu klinik tablodur. Sinir sistemini tutan birçok enfeksiyon ajanı bulunmaktadır. Bunlar arasında varisella zoster virüsü (VZV) sık olmayarak bildirilmektedir. VZV'nin nörolojik komplikasyonları ensefalit, serebellar ataksi, menenjit, serebral infarkt, fasiyal paralizi olarak sıralanabilir. Servikokranial herpes enfeksiyonlarının ender komplikasyonları ensefalit, serebral anjitis ve miyelit olarak sıralanabilir. Bu yazıda VZV enfeksiyonuna bağlı oftalmik genikülat herpes sonrası ensefalit gelişen bir olgu sunulmakta ve literatürler eşliğinde tartışılmaktadır.

Olgu: Seksenüç yaşında, sol göz kapağında şişlik ve veziküler döküntüler ardından gelişen bilinç bozukluğu yakınması ile kliniğimize başvuran kadın olgunun öyküsünden, bilinç bulanıklığından yaklaşık dört gün kadar önce sol gözde batma, sulanma ardından uykuya eğilim ve iletişim kurmada güçlük geliştiği öğrenildi. Nörolojik bakısında, bilincin uykulu olduğu, ağrılı uyararla gözlerini açabildiği, anlamsız sözcükler çıkardığı gözlemlendi. Sol göz çevresi ödemli, solda olfaktör traseye uyan veziküler, kurutlu lezyonlar, sol gözde hiperemi, sol pupil dilatasyonu, içe deviasyon ve dışa bakışta kısıtlılık tespit edildi. Her iki tarafta ışık reaksiyonu mevcuttu. Motor lateralizan bulgu saptanmadı. Babinski bilateral ilgisizdi. Rutin biyokimyasal tetkiklerinde lökositoz dışında patoloji yoktu. Yapılan lomber ponksiyonda BOS biyokimyasal incelemesinde ılımlı protein yüksekliği ve direkt bakıda ılımlı hücre artışı dışında patolojik bulgu saptanmadı. Herpes simplex virüs (HSV) PCR negatif geldi ve VZV hücre kültürlerinde üreme saptanmadı. BOS bakteriyolojik, mikobakteriyolojik ve sitolojik incelemeleri normal sınırlarda bulundu. EEG'de zemin ritim aktivitesinde yaygın yavaşlık saptandı. Olgunun pre-post kontrastlı kranial BT ve MRG görüntülemelerinde senil atrofi ve kronik iskemik değişiklikler dışında patoloji saptanmadı. Pre-post kontrastlı orbita MRG ve paranasal sinüs BT görüntülemelerde pre-septal orbital sellülit saptandı. Olguya 25 gün intravenöz Asiklovir ve Seftriakson tedavisi uygulandı. Tedavinin ikinci haftasında bilinçte düzelme ve göz bulgularında gerileme gözlemlendi. Tekrarlanan BOS bakısında protein yüksekliğinin (72 mg/dl) devam ettiği görüldü, ancak hücre saptanmadı. Kontrol EEG'de zemin ritim aktivitesindeki yavaşlığın kısmen düzeldiği görüldü. Kontrol pre-post kontrast kranial MRG görüntülemelerinde patoloji saptanmadı.

Yorum: Bu yazıda ensefalitin bilinen nedenlerinden olan ancak ender görülen VZV lokal enfeksiyonuna bağlı oftalmik genikülat herpes sonrası gelişen bir ensefalit olgusu literatürler eşliğinde sunulmaktadır. Erken izole edilememiş ve kranial görüntüleme yöntemleri normal olmasına karşın, üçüncü ve altıncı kranial sinir tutulumu olan, bilinç bulanıklığı ve tespit edilen EEG ve BOS bakırlarındaki patolojilerin uygulanan tedavi ile laboratuvar ve klinik olarak belirgin gerileme göstermesi, immünsupresif faktör olarak yaşlılık dışında bir faktör bulunmaması gibi farklı özellikleri ile bu olguyu sizlerle paylaşmak istiyoruz.

GİRİŞ

Ensefalit, akut ateşli bir hastalıkla birlikte meningeal tutulum ve serebral etkilenme bulguları ile birlikte beyin omurilik sıvısında (BOS) hücresel reaksiyon, protein düzeyi yüksekliğinin bir arada bulunduğu klinik tablodur. Sinir sistemini tutan birçok enfeksiyon ajanı bulunmaktadır. Bunlar arasında varisella zoster virüsü (VZV) sık olmayarak

bildirilmektedir. Varisella zoster enfeksiyonundaki patolojik değişiklikler kendine özgüdür. Enfeksiyonları hemen daima tek taraflı, duysal ganglionları, spinal kökleri veya periferik sinirleri etkileyebilirler.¹ VZV'nin nörolojik komplikasyonları ensefalit, serebellar ataksi, menenjit, serebral infarkt, fasiyal paralizi olarak sıralanabilir. Varisella enfeksiyonlarında nörolojik komplikasyonlar oldukça enderdir ve kötü prognozludur.²

Servikokranial herpes enfeksiyonlarının ender komplikasyonları, ensefalit, serebral anjitis ve miyelit olarak sıralanabilir. Bu olgularda beyin görüntüleme yöntemleri sıklıkla normal olsa da, bazen diffüz ödem veya kortekste kontrast tutulumu gösterilebilir.¹

Bu yazıda VZV enfeksiyonuna bağlı oftalmik genikülat herpes sonrası ensefalit gelişen bir olgu sunulmakta ve literatürler eşliğinde tartışılmaktadır.

OLGU

83 yaşında kadın olgu, sol göz kapağında şişlik ve veziküler döküntüler ardından gelişen bilinç bozukluğu yakınması ile kliniğimize başvurdu. Olgunun öyküsünden, bilinç bulanıklığından yaklaşık dört gün kadar önce sol gözde batma, sulanma ardından uykuya eğilim ve iletişim kurmada güçlük geliştiği öğrenildi. Özgeçmişinde iki yıldır Alzheimer tanısı ile antikolinesteraz tedavi almakta olduğu belirlendi. Soygeçmişinde ise özellik saptanmadı. Nörolojik bakısında, bilincin uykulu olduğu, ağrılı uyararla gözlerini açabildiği, anlamsız sözcükler çıkardığı gözlemlendi. Sol göz çevresi ödemli, solda olfaktör traseye uyan veziküler, kurutlu lezyonlar mevcuttu (Resim 1). Sol gözde hiperemi, sol pupil dilatasyonu, içe deviasyon ve dışa bakışta kısıtlılık tespit edildi (Resim 2). Her iki tarafta ışık reaksiyonu mevcuttu. Motor lateralizan bulgu saptanmadı. Babinski bilateral ilgisizdi. Rutin biyokimyasal tetkiklerinde lökositoz ($12.700 /\text{mm}^3$) dışında patoloji yoktu. Yapılan lomber ponksiyonda BOS basıncı 200 cm su bulundu, BOS biyokimyasal incelemesinde ılımlı protein yüksekliği (protein 79,8



Resim 1. Olgunun sol göz çevresinde yer alan ödemli, olfaktör traseye uyan veziküller, kurutlu lezyonları görülmektedir.



Resim 2. Olguda mevcut, sol gözde hiperemi, pupil dilatasyonu ve sol göz dışı bakış kısıtlılığı izlenmektedir.

mg/dl) ve direkt bakıda ılımlı hücre artışı (20 lökosit/mm³) dışında patolojik bulgu saptanmadı. Herpes simplex virüs (HSV) PCR negatif geldi ve VZV hücre kültürlerinde üreme saptanmadı. BOS bakteriyolojik, mikobakteriyolojik ve sitolojik incelemeleri normal sınırlarda bulundu. EEG'de zemin ritim aktivitesinde yaygın yavaşlık saptandı. Olgunun pre-post kontrastlı kranial BT ve MRG görüntülemelerinde senil atrofi ve kronik iskemik değişiklikler dışında patoloji saptanmadı. Pre-post kontrastlı orbita MRG ve paranasal sinüs BT görüntülemelerde preseptal orbital sellülit saptandı. Olguya 25 gün intravenöz Asiklovir ve Seftriakson tedavisi uygulandı. Tedavinin ikinci haftasında bilinçte düzelleme ve göz bulgularında gerileme gözlemlendi. Uygulanan kalorimetrik testler negatif sonuçlandı. Tekrarlanan BOS bakısında protein yüksekliğinin (72 mg/dl) devam ettiği görüldü, ancak

hücre saptanmadı. Kontrol EEG'de zemin ritim aktivitesindeki yavaşlığın kısmen düzeldiği görüldü. Kontrol pre-post kontrast kranial MRG görüntülemelerinde patoloji saptanmadı.

TARTIŞMA

Ensefalit, akut ateş yüksekliği ve meningeal tutulum bulguları yanı sıra serebral etkilenme bulguları (konvülsyonlar, konfüzyon, deliryum, uyanıklık kusurundan komaya kadar çeşitli derecelerde bilinç bozuklukları, afazi, hemiparazi, piramidal sistem etkilenmeleri, nistagmus veya çeşitli kranial sinir tutulumları) ile birlikte BOS'ta daima hücresel reaksiyon, protein düzeyi yüksekliğinin bir arada bulunduğu klinik tablodur. Beyin görüntüleme yöntemleri sıklıkla normal olsa da, bazen diffüz ödem veya kortekste kontrast tutulumu gösterilebilir.¹

Bazı yazarlarca kranial sinir tutulumu izole beyin sapı ensefaliti olarak yorumlanmıştır.² Olgumuzda belirgin bilinç bozukluğu, 3. ve 6. kranial sinir tutulumu mevcut olmasına rağmen, kranial görüntülemelerde patoloji saptanmadı.

Sinir sistemini tutan birçok enfeksiyon ajanı bulunmaktadır. Bunlar arasında insan immün yetmezlik virüsleri (HIV 1-HIV 2), herpes simpleks virüsleri (HSV1-HSV 2), herpes zoster (VZV), Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV), poliovirüs, kuduz ve birçok artropotlar aracılığı ile taşınan virüs bulunmaktadır.^{1,3,6,8} Bu etkenlerin bir kısmı nörotroptur ve belli bir nöron tipine seçicilik gösterir; örneğin poliomyelit virüsü motor nöronları, kuduz virüsü beyin sapı nöronlarını tutarken, VZV periferik duysal nöronlara karşı seçicidir. Diğer virüsler ise sinir sisteminin parçalarına karşı belirgin seçicilik göstermez.¹

VZV alfa herpes grubunda yer alan bir virüsdür.^{1,2,3,4,7,8} VZV enfeksiyonundaki patolojik değişiklikler kendine özgüdür; spinal veya kranial sinirleri tek tarafta birden fazla ardışık duysal ganglionunda, spinal köklerde veya periferik sinirlerde şiddetli inflamatuvar reaksiyon veya tutulan spinal veya kranial segmentlere ve tutulan sinir köklerinin çevresine sınırlı ılımlı leptomenenjit ve nadiren tek taraflı, segmental yerleşimli, arka boynuz arka kök veya arka kök ganglionunu tutan poliomyelit tablosuna yol açar. VZV ayrıca primer suçüçeği enfeksiyonu ardından duysal ganglionlarda latent kalarak spontan reaktivasyon ile herpes zostere neden olur.¹

VZV kaynaklı tipik olan iki tablo tanımlanmaktadır. Birincisi, olguların yaklaşık %10-15'inde görülen trigeminal sinirin üst dal alanını etkileyen ağrı ve herpetik döküntüler yanı sıra, kornea ve konjunktivanın da tutulabildiği sıklıkla ek olarak üçüncü, dördüncü ve altıncı kranial sinirlerin de tutulduğunu gösterecek şekilde ekstraoküler kas güçsüzlüğü, pitoz ve midriyazisin eşlik ettiği ve oftalmik-genikülat herpes olarak tanımlanan

tablodur. Olgumuz, tanımlanan solda beşinci kranial sinir birinci trasesinde yer alan veziküler lezyonları, üçüncü ve altıncı kranial sinir tutuluşu ile birlikte oftalmik-genikülat herpes olarak değerlendirilmiştir. VZV kaynaklı diğer klinik tablo ise daha seyrek görülen, tipik olarak dış kulak yolunda herpetik lezyonların eşlik ettiği yüz felcinin belirgin olduğu, ancak bazen kulak çınlaması, vertigo ve tinnitusun eşlik edebildiği durumdur. Servikokranial herpes enfeksiyonlarının komplikasyonları enderdir. Ensefalit, serebral anjetitis ve miyelit olarak sıralanabilir.¹ Olgumuz ateş yüksekliği, trigeminal sinirin birinci divizyon alanını etkileyen ağrı, herpetik döküntüler ve konjunktival tutulum ile başlayan, oftalmik-genikülat herpes tablosu sonrasında gelişen üçüncü ve altıncı kranial sinirlerin tutulduğu ensefalit olgusudur.

VZV'nin santral sinir sistemini etkilemesi sonucu BOS'ta ılımlı protein, lenfositik hücre artışı gösterilebilir. Tanı PCR yöntemi ile konulabilmektedir, ancak örnek alınma zamanı, serebral etkilenme derecesi ve fiziksel pek çok faktör nedeni ile PCR pozitifliği elde etmek oldukça sınırlıdır.⁹ Olgumuzun BOS bakısında protein yüksekliği ve hücre pozitifliği saptanmış olup, tekrarlanan BOS bakılarında PCR ile HSV ve VZV hücre kültürlerinde üreme olmamıştır.

Zoster ensefaliti sıklıkla immünsupresif olgularda ve zona atağında uzun zaman sonra gelişebilmektedir. Bu komplikasyon AIDS hastalığı gibi bilinen bir immünsupresif etiyoloji tespit edilmiş olgularda bildirilmiştir. Olgumuzda HIV enfeksiyonu saptanmamıştır ve başka bir immün yetmezlik tablosu da yoktur. Literatürde yaşlı, kadın olgularda zona atağı sonrasında ensefalit gelişen olgu bildirimleri bulunmaktadır.^{10,11} İki yıldır demans tanısı ile izlenen, ancak günlük yaşam aktivitelerini sürdürebilen olgumuzda da ortaya çıkan bilinç bozukluğu ve sol gözdeki bakış kısıtlılığı virüs izolasyonu yapılamamasına rağmen antiviral tedavi ile belirgin düzelme göstermiştir.

VZV'nin nörolojik komplikasyonlarına yönelik bir çalışmada ensefalit-ensefalopati (%23,3), serebellar ataksi (%21,7), menenjit (%18,3), serebral infarkt (%13,3), fasiyal palsi (%8,3) görülmüştür. Varisella enfeksiyonlarında nörolojik komplikasyonlar oldukça enderdir ve kötü prognostik faktördür.⁴ Olgumuzda da tanımlanan tablolardan ensefalit gelişmiş, antiviral tedaviye olumlu cevap alınmış, bu durum klinik, EEG ve BOS tetkikleri ile desteklenmiştir.

VZV enfeksiyonu reaktivasyonu da semptomatiktir ve sıklıkla herpes zoster veya postherpetik nevralji olarak görülür. Ender olarak VZV reaktivasyonu ensefalit, oftalmik zoster ile birlikte karşı tarafta hemiparazi, miyelit, menenjit, poliradikülopati ve periferik sinir palsileri şeklinde görülebilir.^{6,7} Bu tablolar sıklıkla, özellikle yaşlılık, malignite veya AIDS nedeni immün yetmezliği olan olgularda görülmektedir.⁸ İleri yaş güçlü bir immünsupresan faktördür ve olgumuzda yaş dışında ek immünsupresör faktör saptanmamıştır.

Erken izole edilememiş ve kranial görüntüleme yöntemleri normal olmasına karşın, üçüncü ve altıncı kranial sinir tutulumu olması, bilinç bulanıklığı ve tespit edilen EEG ve BOS bakırlarındaki patolojilerin uygulanan tedavi ile belirgin gerileme göstermesi ile bu olgu, ensefalitin bilinen nedenlerinden olan, ancak ender görülen VZV enfeksiyonuna bağlı oftalmik genikülat herpes sonrası gelişen bir ensefalit olgusudur. İmmünsupresif faktör olarak yaşlılık dışında bir faktör bulunmaması, üçüncü ve altıncı kranial sinir tutulumunun olması, uygulanan antiviral tedavi ile laboratuvar ve klinik olarak belirgin düzelme saptanması ve kranial görüntülemelerinin normal olması ile dikkat çekicidir.

KAYNAKLAR

1. Adams and Victor's. Principles of Neurology 2006;33:631-643.
2. Studahl M, Hagberg L, Rekabdar E, et al. Herpes virus DNA detection in cerebral spinal fluid: differences in clinical presentation between alpha, beta, and gamma herpes viruses. Scand J Infect Dis 2000;2:237-482.
3. Gnann JW Jr. Varicella-zoster virus: atypic presentations and unusual complications. J Infect Dis 2002;186(Suppl 1):s91-8.

4. Shihara H. Neurological complications of varicella-zoster virus (VZV) infection. 1993;25(2):128-34.
5. Adams and Victor's. Principles of Neurology 2006;33:643.
6. Novak DA, Boehmer R, fuchs HH. A retrospective clinical, laboratory and outcome analysis in 43 cases of acute aseptic meningitis. Eur J Neurol 2003;10:271-80.
7. Whitley RJ, Schlitt M. Encephalitis caused by herpes virus, including B virus. 1991;41-86.
8. Mogensen TH, Larsen CS. Aseptic meningitis caused by reactivation of varicella-zoster virus in two immune competent patients. Case reports. 2006;815-818.
9. Kupila L, Vuorinen T et al. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in adult population. Neurology 2006;66:75-80.
10. Jemsek J, Greenberg SB, Taber L, et al. Herpes Zoster associated encephalitis: Clinicopathologic report of PCR results. Lancet 1997;349:313.
11. Peterslund NA: Herpes zoster associated encephalitis: clinic findings and acyclovir treatment. Scand J Infect Dis 1998;20:583.