

# Serebral Malarya: Olgu Sunumu

## Cerebral Malaria: Case Report

Serhat Tokgöz<sup>1</sup>, Esra Erucar<sup>1</sup>, Aysegül Ögmeğül<sup>1</sup>, İbrahim Erayman<sup>2</sup>

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,

<sup>1</sup>Nöroloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Turk Norol Derg 2010;16:149-153

### ÖZET

Serebral malarya *Plasmodium* infeksiyonunun ender görülen bir komplikasyonudur. İnfekte eritrositlerin yaptığı kapiller blokaj, sitokinlerin parankime sızması sonucu oluşan mikroglyal aktivasyon ve astrositlerin apoptozu etyopatogeneizde suçlanan ana nedenlerdir. Son zamanlarda metabolik değişikliklerin de ensefalopati ve epilepsi patofizyolojisinden sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Yirmi beş yaşında erkek hasta epileptik nöbet ve ensefalopati kliniği ile başvurdu. Serebral malarya tanısı konan hastanın kliniği antiödem, antiepileptik ve antimalaryal tedavi ile düzeldi. Literatür eşliğinde hastalığın patofizyolojisi, kliniği ve laboratuvar özellikleri tartışıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Malarya, serebral, epilepsi.

### ABSTRACT

#### Cerebral Malaria: Case Report

Serhat Tokgöz<sup>1</sup>, Esra Erucar<sup>1</sup>, Aysegül Ögmeğül<sup>1</sup>, İbrahim Erayman<sup>2</sup>

Faculty of Meram Medicine, University of Selçuk,

<sup>1</sup>Department of Neurology, <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Konya, Turkey

Cerebral malaria is a rare complication caused by *Plasmodium* infection. Capillary blockage caused by infected erythrocytes, microglia activation and apoptosis of astrocytes as a result of cytokine leakage to the parenchyma are cited in the pathogenesis. Recently, a concept has evolved that metabolic changes in the brain in malaria infection may also be responsible for the epilepsy and encephalopathy pathogenesis. A 25-year-old male was admitted to our clinic for seizures and encephalopathy. The patient, diagnosed with cerebral malaria, recovered with antiedema, antiepileptic and antimalarial therapy. The pathophysiology and clinical and laboratory findings are discussed in light of the literature.

**Key Words:** Malaria, cerebral, epilepsy.

## GİRİŞ

Serebral malarya genellikle *Plasmodium falciparum* enfeksiyonunun neden olduğu, hayatı tehdit eden bir komplikasyon olup tüm sıtma olgularının %2'sini teşkil eder (1,2). Klinik triadı; bilinç bozukluğu, diğer akut ensefalopati nedenlerinin olmaması ve *P. falciparum* parazitemisi bulunmasıdır (3). Bilinç değişikliği parazitin neden olduğu hipoksik beyin tablosu ile açıklanılmaya çalışılsa da son zamanlarda metabolik bir ensefalopati olduğu yönünde görüşler de vardır (2). Erken tanı ve düzenli tedavi ile başarı sağlanırken, aksi durumda ise %11-24 oranında hızla gelişen irreversibl komplikasyonlar ve %10-20 oranında mortalite görülebilmektedir (1,4-6).

## OLGU

Sık yurt dışına çıkma öyküsü olan (en son Mali) 25 yaşında erkek hasta yüksek ateş, üşüme, titreme şikayetleriyle enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğine başvurdu. Kalın damla yaymasında *P. falciparum* parazite ait trofozoitlerin görülmesi üzerine sıtma tanısı konularak klorokin ve primakin tedavisi başlandı. Üçüncü günde yapılan periferik yaymada trofozoit sayısının artması üzerine hastada klorokin direnci olduğu düşünülerek tedavi doksisisiklin + kinin + primakin şeklinde değiştirildi. Hasta bir gün içinde 0.5-1 dakika süren altı kez jeneralize tonik klonik karakterli epileptik nöbetlerin olması ve sonrasında bilincin düzelmemesi üzerine serebral malarya ön tanısı ile nöroloji kliniğine devralındı. Nörolojik muayenede bilinç kapalı, sözlü uyarana yanıt yok, ağrılı uyarana deserebre postür yanıtı vardı. Glaskow koma skoru 5 idi. Bilateral taban derisi yanıtı ekstensör olan hastanın diğer nörolojik muayene bulguları normaldi. Biyokimyasal tetkikleri karaciğer fonksiyon testlerinde minimal yükseklik dışında normaldi. Beyin omurilik sıvısı

(BOS) incelemesi normaldi ve endokrin bir patoloji tespit edilmedi. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de frontal santral girusta iskemik gliotik değişiklikler gözlemlendi (Resim 1a,b). Elektroensefalografi (EEG)'de yaygın orta derecede zemin aktivite düzensizliği, çekim süresince toplam beş kez ortaya çıkan her iki hemisfer anterior kesimlerinde belirgin parietookspital bölgelere yayılım gösteren keskin-yavaş dalga deşarjları görüldü. Kontrol EEG hafif orta derecede ensefalopatik tutuluşu göstermekle birlikte önceki traseye göre belirgin düzelme tespit edildi (Şekil 1a,b). Antiödem (mannitol), antiepileptik (fenitoin) ve antimalaryal tedaviyle hastanın bir hafta içinde bilinci giderek açıldı. Özel izolasyonlu yoğun bakımda bir aylık takip sonrasında şifa ile taburcu edildi. Uzun dönem kontrollerinde bir patoloji tespit edilmedi.

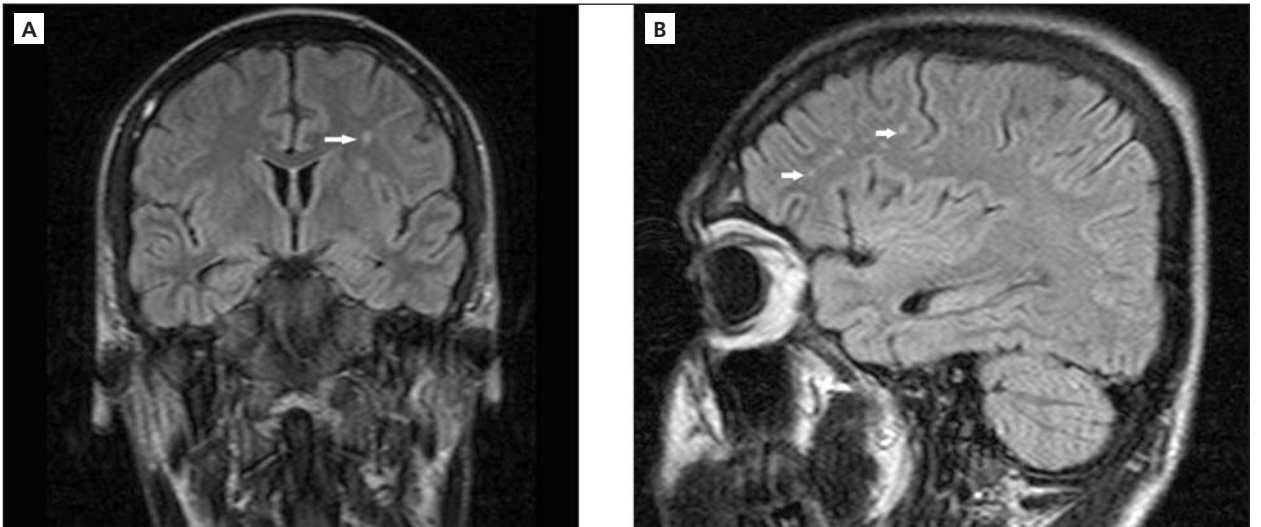
## TARTIŞMA

Serebral malarya terimi hipoglisemi, menenjit ve ensefalit gibi bilinç bozukluğuna neden olacak diğer sebeplerle açıklanamayan ensefalopati tablosunda kullanılır ve malaryanın ciddi bir nörolojik komplikasyonudur (3). Bu tabloda en çok suçlanan patojen *P. falciparum* formudur (6).

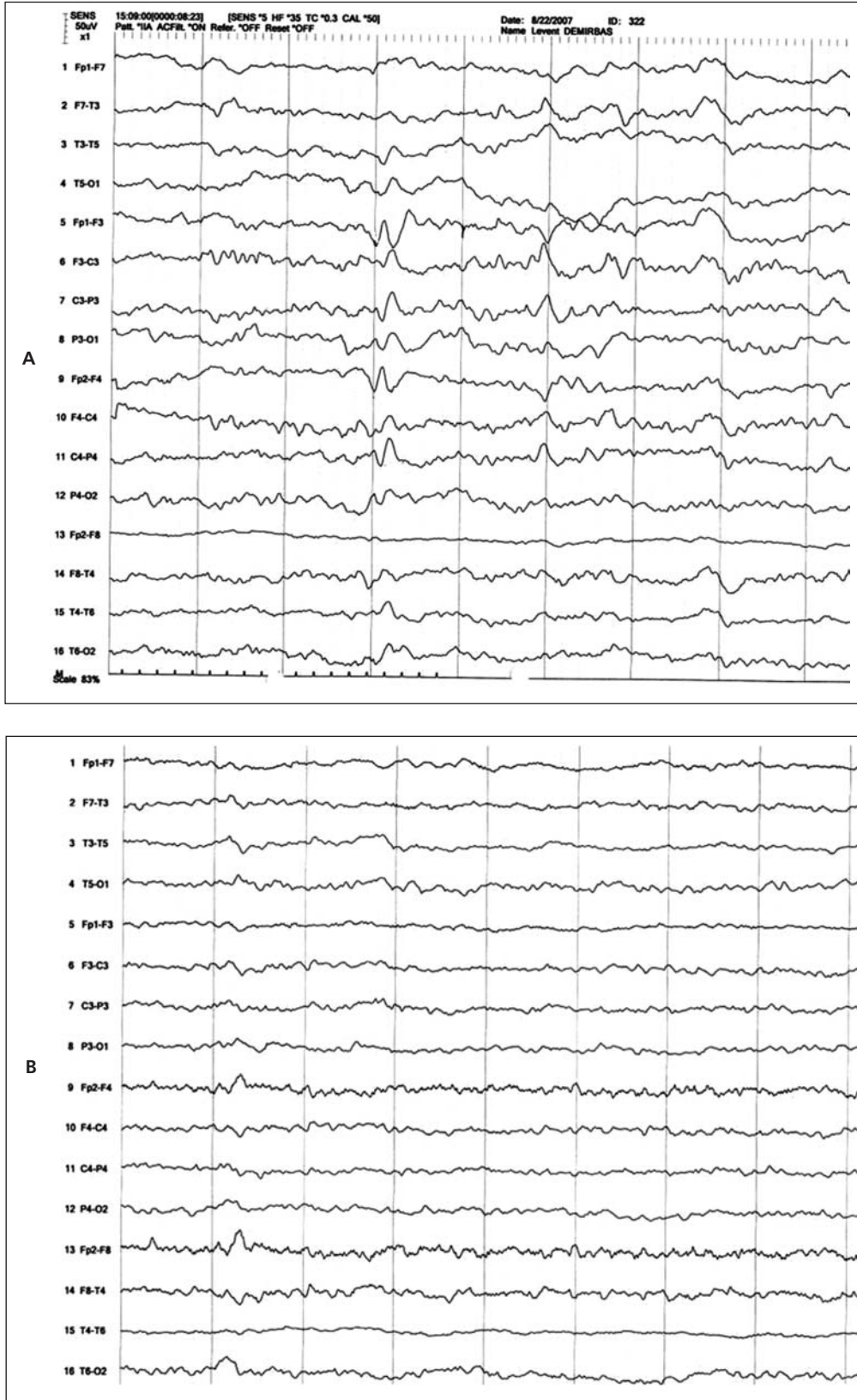
Serebral malarya patofizyolojisinde iki majör teori bulunmaktadır;

1. Parazite olmuş eritrositin serebral mikrovasküler endotele adherensi sonucu kapiller blokaj oluşur ve beynin oksijen tüketiminde lokal azalma meydana gelir (7).

2. Malarya tarafından üretilen interferon gama ve tümör nekroz faktör gibi sitokin ve kemokinlerin salınımı nonspesifik immün inflamatuvar yanıt ve endotelial aktivasyona neden olur (8,9). Son çalışmalarda CD8CT lenfositlerinin mikrovasküler endotelde hasar yaparak sitokinlerin, ma-



**Resim 1.** Kraniyal MRG'de frontal santral girusta iskemik gliotik değişiklikler görüntülenmektedir.



**Şekil 1.** EEG’de yaygın orta derecede zemin aktivite düzensizliği, bifrontal kaynaklı jeneralize olma eğilimli keskin-yavaş dalga deşarjları görülmektedir (A). Kontrol EEG: Hafif orta derecede ensefalopatik tutuluşu göstermekle birlikte önceki traseye göre belirgin düzelme vardır (B).

laryal antijenlerin ve diğer zararlı moleküllerin kan-beyin bariyerini geçip parankim içine sızmasını kolaylaştırdığı vurgulanmaktadır. Bu durum da mikrogliaların aktivasyonuna ve astrositlerin apopitozuna neden olmaktadır (10).

Yukarıdaki iki durum da serebral kan akımında azalma sonrasında vasküler konjesyon ve vazodilatasyon ile ödeme yol açar ve perivasküler halka benzeri hemorajiler ve beyaz madde nekrozları görülür (11).

Son zamanlarda serebral malaryalı hastalarda beyinde metabolik değişikliklerin olduğu yönünde bir görüş belirmiştir. Sitopatik hipoksi terimi oksijen desteğinin normal fakat kullanımının suboptimal olduğu tablo için kullanılmaktadır (12). Sitokinlerin, eksitator aminoasitlerin ve nöroeksitotoksinlerin "poli ADP riboz polimerazı" (PARP) aktive ettiği, aktive PARP'nin ise spesifik olmakla birlikte hayvan modellerinde azalmış NAD/NADH seviyeleri ve azalmış mitokondriyal fonksiyon ile birlikte görüldüğü bildirilmektedir (13). Böylece PARP aktivasyonu ilişkili sitopatik hipoksinin serebral malaryada doku metabolik değişikliğinde önemli rolünün olduğu ileri sürülmektedir (14). Suçlanan bir başka metabolik yol ise triptofan metabolizmasının kynurenine yoludur. Kynurenine triptofanın bir metaboliti olup eksitator etkileri inhibe etmek için glisin bağılanma bölgesine bağlanarak nöroprotektan etki gösterir. Metaboliti olan quinolinic asit ise glutamat, NMDA ve kainik asit gibi eksitator nörotransmitterler üzerinden nöroeksitotoksik etkiye sahiptir. Dengenin quinolinic asit lehine bozulması ile eksitotoksosite ortaya çıkmaktadır (15). Nöronal eksitasyon lehine olan bu metabolik değişikliklerin sonucu olarak epileptik aktivite ortaya çıkabilir.

Bu mekanizmaların etkilenmesi sonucu oluşan serebral malarya genellikle akut bir ensefalopati tablosudur. Bu tablo; difüz peteşiyal kanama, serebral ödem nedeniyle oluşan şiddetli baş ağrısı, deliryum, stupor ve komaya kadar ilerleyen jeneralize nöbetler şeklinde geniş bir yelpazeye sahiptir (6). Multipl nöbetler, derin veya uzamış koma, hipoglisemi, kafa içi basınç artışı ve kognitif bozukluklar serebral malaryanın ciddiyetini gösterir. Yetişkinlerde iyileşme çocuklara nazaran daha geç olabilmektedir (16). Sonuçta nörolojik ve kognitif fonksiyonlarda kalıcı bozukluklar ortaya çıkabilir. Mortalite yaklaşık %10-20 oranındadır (6). Ayrıca literatürde kanda malarya negatifleştikten yani akut hastalık düzeldikten sonra iki ay içinde nörolojik veya psikiyatrik semptomların ortaya çıkması durumu ise postmalaryal nörolojik sendrom (PMNS) olarak adlandırılır. PMNS'de ise konfüzyonel durum veya psikoz, jeneralize nöbetler, tremor, serebellar semptomlar, postür al hipotansiyon, beyin sapı disfonksiyonu ve malaryal polinörit görülebilir (17). Mekanizması halen bilinmemekle birlikte nörolojik sendrom çoğu olguda ortalama 60 saat (24-240

saat) içinde kendini sınırlar. Bununla birlikte akut dissemine ensefalomyelit ve geç dönem serebellar ataksi de gözlemlenmektedir (17,18).

Hastamızda nörolojik tablo uzamış epileptik nöbetlerle başlamış, difüz serebral tutulum ve ensefalopati kliniği gelişmiş ve EEG'sinde bifrontotemporal kaynaklı jeneralize eğilimli keskin-yavaş dalga deşarjları ve yaygın zemin aktivitesi düzensizliği gözlenmiştir. Literatürde belirtilen nöbetlerin büyük bir bölümü temporopariyetal kaynaklıdır (6). Epilepsi patogeneğinde infekte eritrositlerin sekestrasyonu veya parazit kaynaklı toksinler rol oynayabilmektedir. Bunların dışında nöbet geçiren ağır serebral malaryalı çocuklarda voltaj kapılı kalsiyum kanallarına karşı yüksek antikör titrelerinin bulunması immün mekanizmaların da nöbetlerden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (19). Ayrıca eksitotoksosite lehine metabolik değişiklikler de nöbet etyolojisinde suçlanmaktadır (14). Ancak, çoğu ateşsiz olan nöbetlerin etyolojisi halen tam bilinmemektedir. Nöbet sonrasında bilincin açılmama nedeni intrakraniyal basınç artışı ve beyin ödeminin eşlik etmesidir. Nöbet oluşumu hipoglisemi veya elektrolit bozukluğu ile ilişkili değişmiş gibi görünmektedir (20).

Sunulan olguda bilateral frontotemporal bölgelerde kortikal ve subkortikal iskemik alanlar izlendi. Bu alanlar obstrüksiyon veya sitopatik hipoksi nedeniyle hipoperfüzyonun sık görüldüğü "watershed" alanlarıdır. Beyin SPECT'i de azalmış oksijenizasyon ve serebral hipoperfüzyon paterni ile bu bulguyu desteklemektedir (21). Literatürlerde belirtilen kraniyal MRG bulguları; fokal kortikal ve subkortikal infarktlar, difüz serebral ödem, ayrıca beyaz maddede, sentrum semiovalede ve korpus kallozumda fokal veya difüz değişikliklerdir. Sonuç olarak; MRG serebral malaryanın nörolojik manifestasyonlarının değerlendirilmesi için sensitif bir yöntemdir (22). Olguda da lezyonların tespit edilmesi MRG'nin sensitif bir yöntem olduğunu ancak görülen iskemik gliotik alanlar MRG'nin özgünlüğünün düşük olduğunu düşündürmektedir.

Serebral malaryalı olgularda BOS incelemesi genellikle normaldir. Ancak net olmamakla birlikte beyin doku hipoksisi veya sitokinleri etkileyen immünpatolojik süreç nedeniyle BOS ve kanda laktat seviyesinde artış tespit edilmiştir. Hatta yüksek laktat seviyesinin prognozu kötüleştirildiği de bildirilmiştir (10).

Hastanın antimalaryal, antiödem ve anti epileptik tedavi ile bir hafta içinde kliniği düzeldi. Bununla birlikte serebral malarya için spesifik bir tedavi yoktur. Literatürde deksametazon tedavisinin serebral malarya için etkin olmadığı söylenmektedir. Patogenezi düşünüldüğünde yeni ilaç hedeflerini tanımlamak mümkün olabilir. Bir başka cesaret verici yaklaşım ise inflamatuvar kaskadı indükleyen malaraya toksinine karşı aşı ihtimalinin olmasıdır (10).



Sonuç olarak serebral malarya hızlı gelişir, basit ateşli konvülsiyonların aksine sıtma tanısı olan bir hastada bilincin düzelmemesi serebral tutulumu düşündürür. Erken tanı ve tedavinin mortaliteyi önemli oranda düşürmesi nedeniyle özellikle endemik bölgelere seyahati olan hastalarda serebral malarya akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Snow RW, Guerra CA, Noor AM, Myint HY, Hay SI. The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 2005;434:214-7.
2. Newton CR, Krishna S. Severe falciparum malaria in children: current understanding of pathophysiology and supportive treatment. *Pharmacol Ther* 1998;79:1-53.
3. Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD. Parasitic diseases. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD (eds). *Rudolph's Pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1996:760-6.
4. Carter JA, Mung'ala-Odera V, Neville BG, Murira G, Mturi N, Musumba C, et al. Persistent neurocognitive impairments associated with severe falciparum malaria in Kenyan children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:476-81.
5. Carter JA, Ross AJ, Neville BG, Obiero E, Katana K, Mung'ala-Odera V, et al. Developmental impairments following severe falciparum malaria in children. *Trop Med Int Health* 2005;10:3-10.
6. Van der Wal G, Verhagen WI, Dofferhoff AS. Neurological complications following *Plasmodium falciparum* infection. *Neth J Med* 2005;63:180-3.
7. Berendt AR, Turner GD, Newbold CI. Cerebral malaria: the sequestration hypothesis. *Parasitol Today* 1994;10:412-4.
8. Turner GD, Morrison H, Jones M, Davis TM, Loareesuwan S, Buley ID, et al. An immunohistochemical study of the pathology of fatal malaria: evidence for widespread endothelial activation and a potential role for intercellular adhesion molecule-1 in cerebral sequestration. *Am J Pathol* 1994;145:1057-69.
9. Turner G. Cerebral malaria. *Brain Pathol* 1997;7:569-82.
10. Hunt NH, Golenser J, Chan-Ling T, Parekh S, Rae C, Potter S, et al. Immunopathogenesis of cerebral malaria. *Int J Parasitol* 2006;36:569-82.
11. Janota I, Doshi B. Cerebral malaria in the United Kingdom. *J Clin Pathol* 1979;32:769-72.
12. Fink MP. Bench-to-bedside review: cytopathic hypoxia. *Crit Care* 2002;6:491-9.
13. Rae C, McQuillan JA, Parekh SB, Bubb WA, Weiser S, Balcar VJ, et al. Brain gene expression, metabolism, and bioenergetics: interrelationships in murine models of cerebral and noncerebral malaria. *FASEB J* 2004;18:499-510.
14. Clark IA, Cowden WB. The pathophysiology of falciparum malaria. *Pharmacol Ther* 2003;99:221-60.
15. Stone TW, Mackay GM, Forrest CM, Clark CJ, Darlington LG. Tryptophan metabolites and brain disorders. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:852-9.
16. Krishna S, Taylor AM, Supanaranond W, Pukrittayakamee S, ter Kuile F, Tawfiq KM, et al. Thiamine deficiency and malaria in adults from southeast Asia. *Lancet* 1999;353:546-9.
17. Garg RK, Karak B, Misra S. Neurological manifestations of malaria: an update. *Neurol India* 1999;47:85-91.
18. Senanayake N. Delayed cerebellar ataxia: a new complication of falciparum malaria? *BMJ* 1987;294:1253-4.
19. Idro R, Jenkins NE, Newton CR. Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol* 2005;4:827-40.
20. Newton CR, Crawley J, Sowumni A, Waruiru C, Mwangi I, English M, et al. Intracranial hypertension in Africans with cerebral malaria. *Arch Dis Child* 1997;76:219-26.
21. Kampfl A, Pfausler B, Haring HP, Denchev D, Donnemiller E, Schmutzhard E. Impaired microcirculation and tissue oxygenation in human cerebral malaria: a single photon emission computed tomography and near-infrared spectroscopy study. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56:585-7.
22. Cordoliani YS, Sarrazin JL, Felten D, Caumes E, Leveque C, Fisch A. MR of cerebral malaria. *Am J Neuroradiol* 1998;19:871-4.

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Serhat Tokgöz

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,

Nöroloji Anabilim Dalı 42081

Akyokuş, Konya/Türkiye

**E-posta:** serhatnoro@yaho.com.tr

geliş tarihi/received 07/10/2009

kabul ediliş tarihi/accepted for publication 23/11/2009