

Ensefalitler ve Meningoensefalitler



Doç. Dr. Sda TEKİN
Koç Üniversitesi Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Bölümü

Farklı patogenezlerle çeşitli nörolojik tablolar

- Ensefalit, menenjit, meningoensefalit, meningomiyelit, meningoensefalomiyelit
- Klinik tablo her zaman açık ve kesin sınırlarla adlandırılmaz



Clinical Infectious Diseases 2008; 47:303–27

The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America

Allan R. Tunkel,¹ Carol A. Glaser,² Karen C. Bloch,³ James J. Sejvar,⁴ Christina M. Marra,⁵ Karen L. Roos,⁶ Barry J. Hartman,⁷ Sheldon L. Kaplan,⁸ W. Michael Scheld,⁹ and Richard J. Whitley¹⁰

- Ensefalit, nörolojik fonksiyon bozukluğu bulgularının eşlik ettiği beynin inflamasyonudur
- En sık viruslar etken
- Çok geniş testlere rağmen etkin tespit edilemeyebilir
- Enfeksiyon veya aşılama sonrası klinik durumlarla karışabilir

Ensefalit

- Beyin parankiminin akut bir infeksiyonu
- Klinik olarak yüksek ateş, baş ağrısı ve bilinç düzeyindeki değişikliklerle karakterize
- Nörolojik defisitler, fokal ya da jeneralize nöbetler de ortaya çıkabilir

❖ Primer

❖ Postinfeksiyöz

Viral ensefalitler

- **Primer infeksiyon:** MSS'nin viral invazyonuyla
 - ✓ Nöronal tutulum ışık mikroskopunda inklüzyon cisimleri
 - ✓ Elektron mikroskobunda viral partiküller
- **Postinfeksiyöz (ADEM)**
 - ✓ Virus nöronlarda saptanamaz
 - ✓ Perivasküler inflamasyon ve demiyelinizasyon göze çarpar
 - ✓ İmmün aracılı hastalık

Olası Etkenler

- Yaş: Yenidoğan => HSV 2, Listeria, Rubella v
- Aşılama öyküsü => ADEM
- Seksüel temas => HIV, HSV
- Hayvan teması => Rabies, LCM, Nipah v
- Deri-mukoza lezyonları => EV, HSV
- İlaç kullanımı => NSAI, TMP/SMX, Ig
- Seyahat => Japon ensefaliti v, *T.solium*
- Böcek ısırığı => BNV, TBE
- Mevsim => İnfluenza, kene kaynaklı, enterovirus

Viral etkenler

1. Akut ensefalomiyelit etkenleri:	2. Kronik viral ensefalomiyelit
a. Togaviruslar: Doğu At (equine) ensefaliti virusu (v), Batı at ensefaliti v, Venezuela at ensefaliti v, Rubella v.	a. Subakut sklerozan panensefalit (kızamık v)
b. Flaviviruslar: St. Louis ensefaliti v, Batı Nil ensefaliti v, Japon ensefaliti v, Tick-borne ensefaliti v.	b. Progresif rubella ensefaliti
c. Bunyaviruslar: California ensefaliti virusu	c. PML (JC virusu)
d. Reoviruslar: Colorado kene ateşi virusu	d. AIDS SSS tutulumu (HIV)
e. Paramyxoviruslar: Kızamık virusu, Kabakulak virusu	e. Tropikal spastik paraparezi (HTLV-1)
f. Picornaviruslar: Enteroviruslar (Poliovirus, Coxsackievirus, Echovirus, Hepatit A virus)	
g. Herpesviruslar	
h. Arenaviruslar: Lenfositik koryomenenjit virus	
ı. Rabdoviruslar: Kuduz virusu	
i. Adenoviruslar	
j. Retroviruslar: HIV	

Subakut ve kronik ensefalitte etkenler

In immunocompromised patients (HIV, organ transplant recipients, cancer patients, those on immunosuppressive therapy, including steroids)

- Measles (inclusion body encephalitis)
- Varicella zoster virus (causes a multifocal leukoencephalopathy)
- Cytomegalovirus
- Herpes simplex virus (especially HSV-2)
- Human herpes virus 6
- Enterovirus
- JC/BK* virus (causes progressive multifocal leukoencephalopathy)

In immunocompetent patients

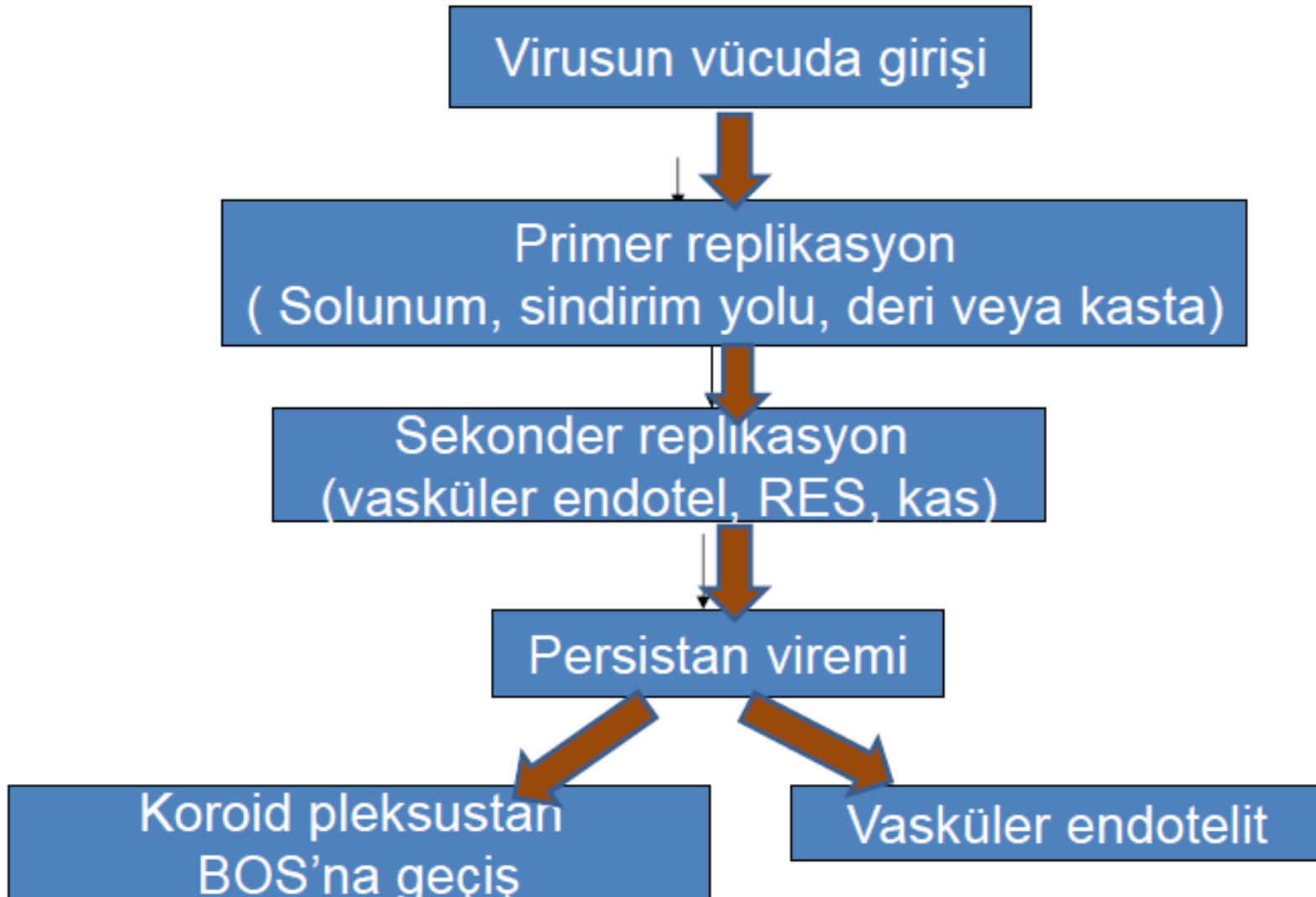
- JC/BK* virus (causes progressive multifocal leukoencephalopathy)
- Measles virus (subacute sclerosing panencephalitis, years after primary infection)
- Rubella virus (causes progressive rubella panencephalitis, very rare)

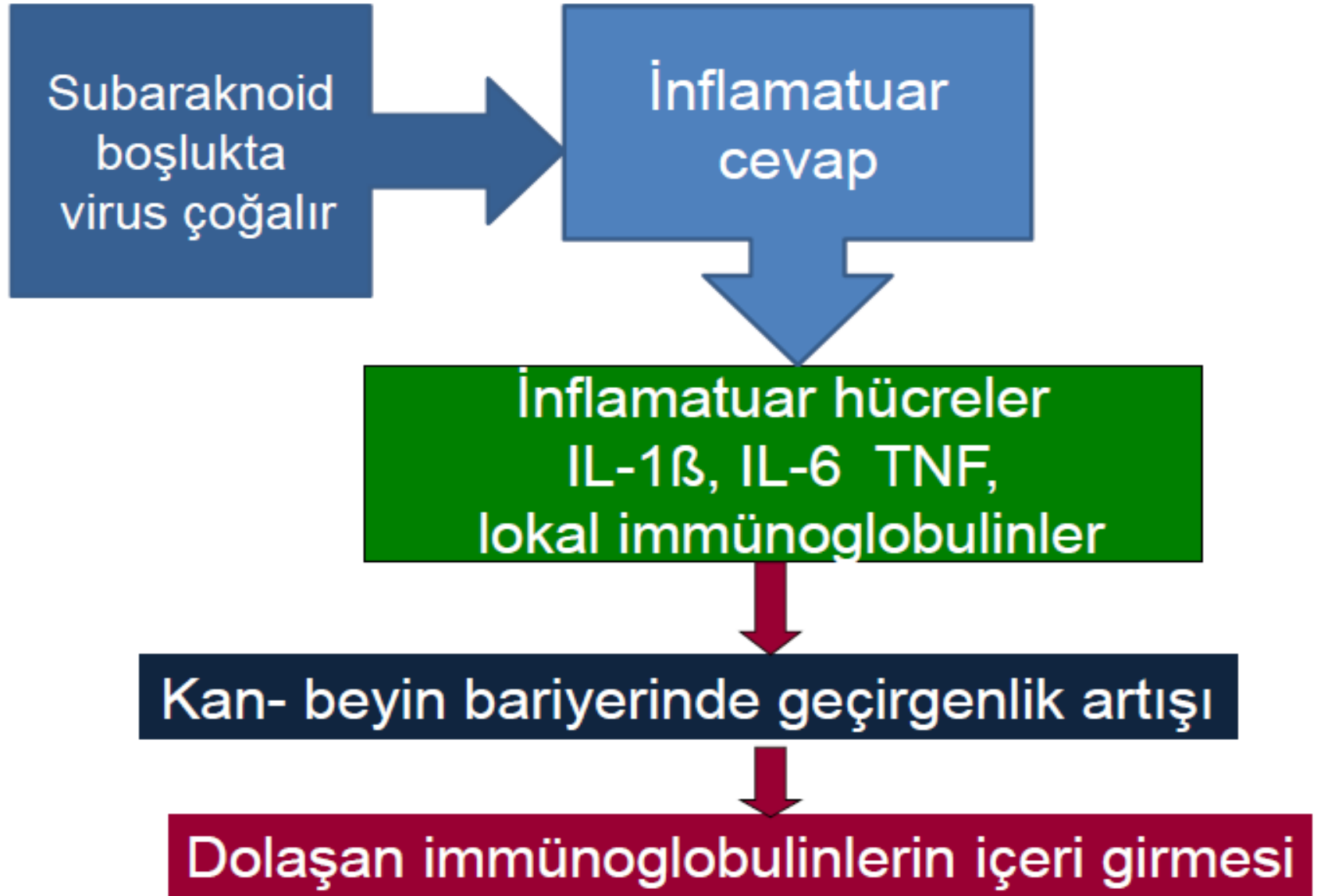
Patogeneze

- Viruslar MSS'ne başlıca 2 yolla ulaşırlar:
hematojen ve nöronal
- EV olduğu gibi bir çok etken MSS dışında çoğalır ve hematojen yolla MSS
- Polio ve HSV periferik ve kranial sinirlerle
- Viruslar MSS'ye olfaktör sinir boyunca da ulaşabilir



Viral patojenlerin SSS'ne hematojen yayılımı





Klinik

- Nörolojik fonksiyon bozuklukları ile birlikte beyin dokusunun inflamasyonu
 - Değişik düzeylerde bilinç bozukluğu mevcut
 - Motor-duyusal defisit
 - Davranış-kişilik bozukluğu
 - Konuşma-hareket bozukluğu
-
- Fotofobi ve ense sertliği
 - Pür ensefalitlerde yok meningoensefalitte

Klinik

- Kasılma siktır
- Hemiparezi
- Kranial sinir felçleri
- Artmış derin tendon refleksi
- Patolojik refleksi
- Fokal nörolojik tutulumlar ortaya çıkabilir
- Konfüze veya ajite olabilir

Özellikli klinik bulgular

- Diffüz makülopapüler döküntü → EV, HIV
- Retinit → CMV
- Parotit, orşit → Mumps v
- Dermatomyozit → Echovirus
- Ağır veziküler ve ülseratif genital lezyonlar → HSV2
- Asimetrik flask paralizi → BNV
- Lenfadenopati → HIV, Measles v, Rubella v, EBV, *Toxoplasma gondii*, *T.pallidum*
- Hepatit → *Coxiella burnetti*

Özellikli klinik bulgular

- Solunum yolu bulguları → Doğu At ensefaliti v, Adeno v, influenza, BNV
- Serebellar ataksi → VZV, EBV, St. Louis ensefaliti v, mumps v
- Demans → HIV, SSPE
- Döküntü → HHV6, HSV, HIV, VZV
Rubella, Borelia burgdorferi, T. pallidum

Akut Viral Ensefalit: Tani

Acute neuroradiology (CT, MRI)**

Performed before lumbar puncture in case of focal neurological symptoms or ongoing seizures and/or clinical signs of elevated intracranial pressure i.e. RLS ≥ 4 or a rapidly falling level of consciousness and/or coagulopathy: PC-INR > 1.6 or TPC $< 30 \times 10^9/L$

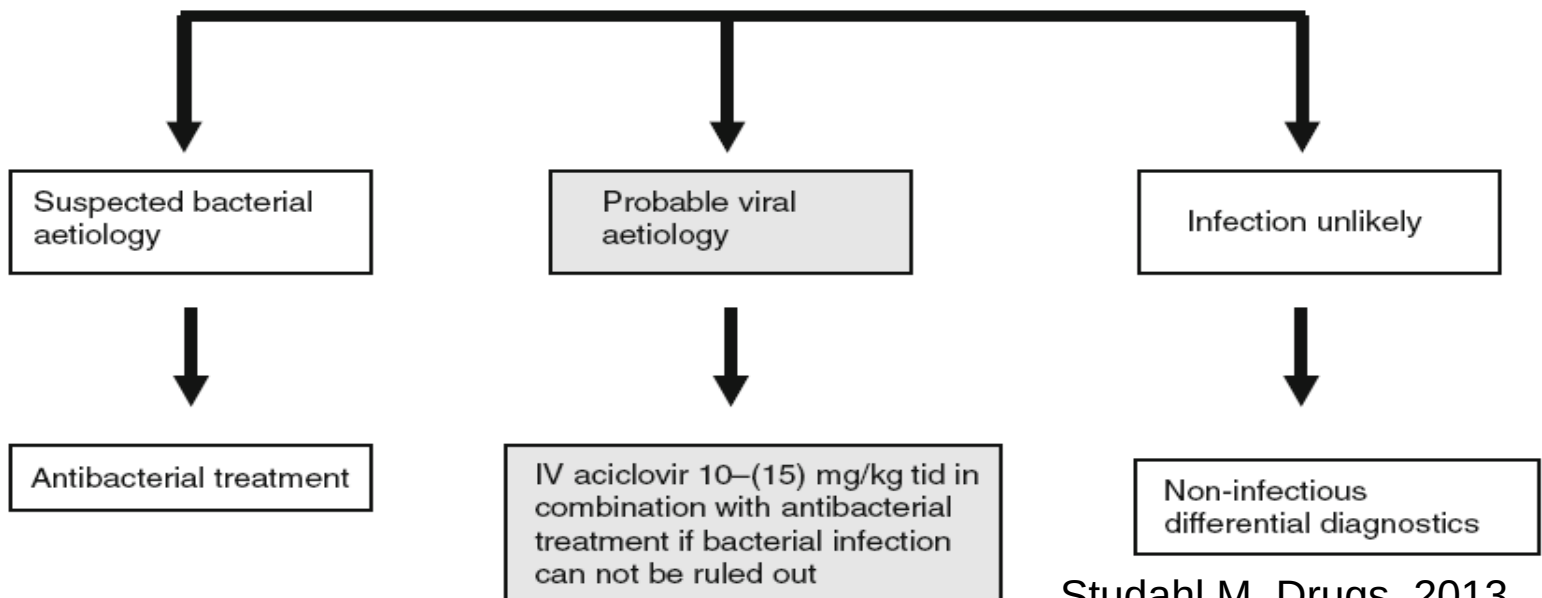
Lumbar puncture

- CSF-leukocytes, glucose, protein, lactate, erythrocytes
- CSF-PCR HSV-1 and -2, VZV DNA
- CSF-bacterial culture and multiplex PCR
- CSF-extra test tube (for complementary analyses)

Other sampling

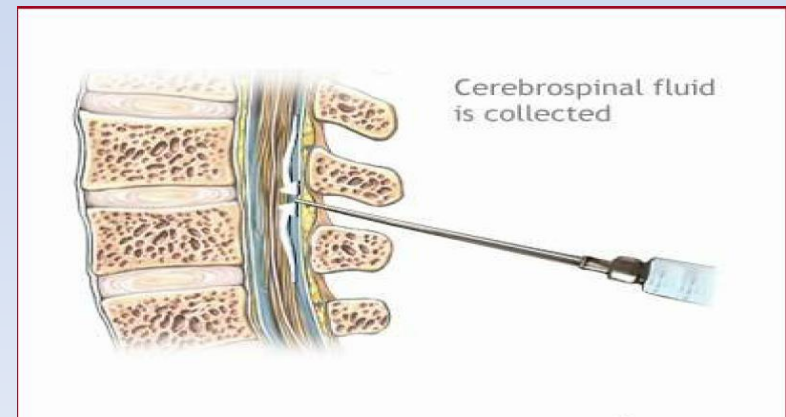
- Biochemical laboratory analyses including CRP, P-glucose and creatinine
- S-TBE IgM
- Nasopharyngeal specimen: PCR for respiratory viruses (if symptoms)
- Analyses according to clinical suspicion
- HIV test
- S-extra test tube (for complementary analyses)
- Faeces specimen*

EEG – on suspicion of seizures or non-convulsive epilepsy



Beyin omurilik sıvısı

- Hücre: $250/\text{mm}^3$ altında (lenfosit ağırlıklı)
- Protein: 150 mg/dl altında
- Normal glukoz düzeyleri
- HSV, kabakulak, enterovirus infeksiyonlarında düşük ??
- Eritrosit varlığı; HSV 1 infeksiyonu



LP Tekrarı

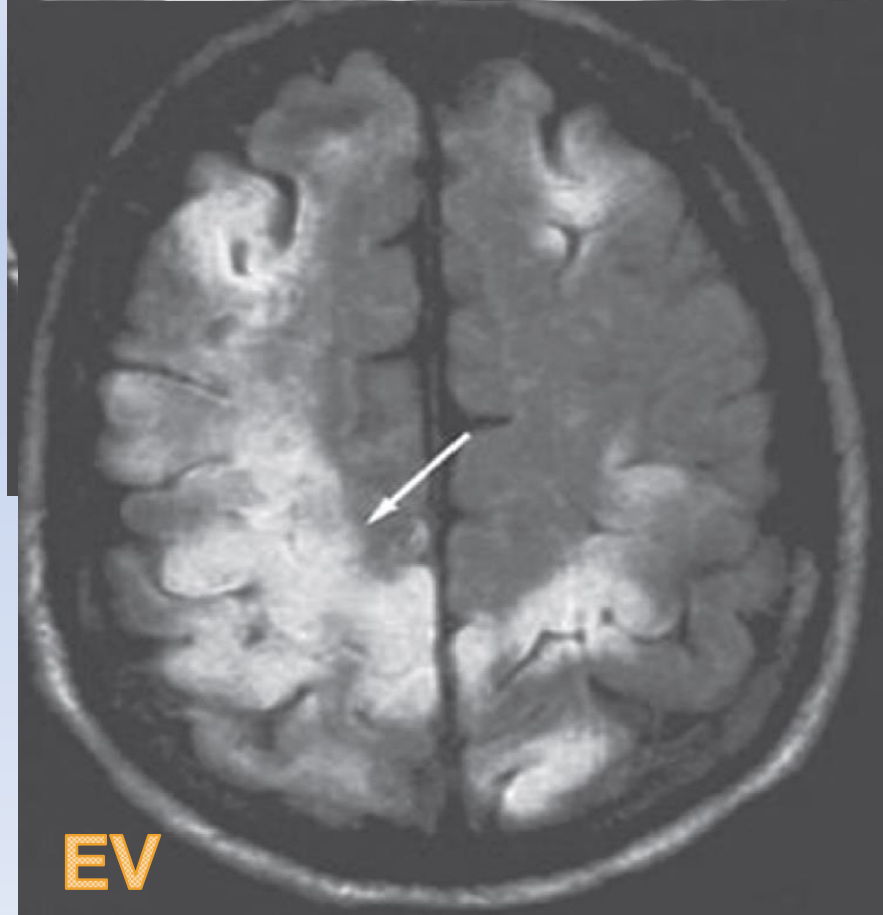
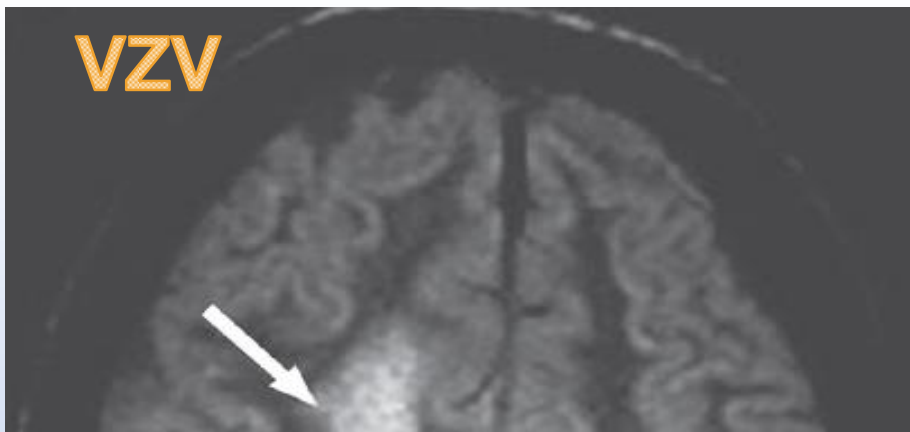
- Klinik iyileşme olmadığında
ve
- Birinci testler negatif gelirse
- Yanlış negatif HSV ve VZV PCR sonuçlarını
ortadan kaldırmak
- İlave tanısal testler için gerekli

Tanıda Görüntüleme

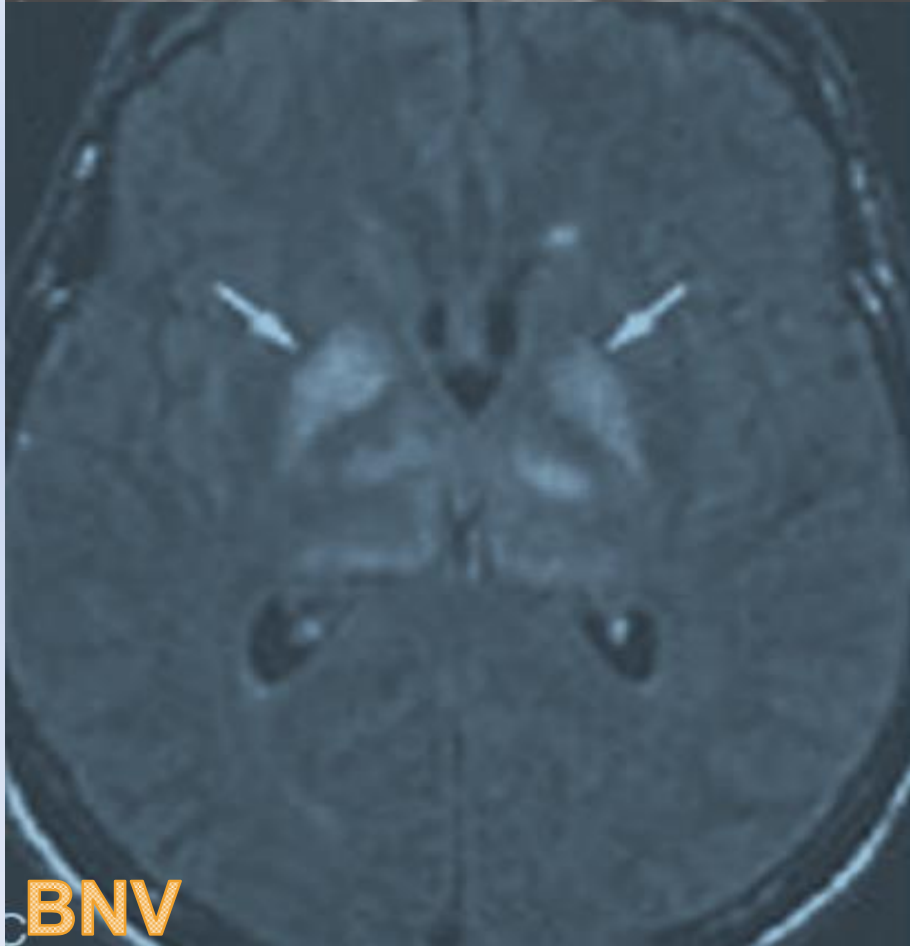
HSV -1



VZV



EV

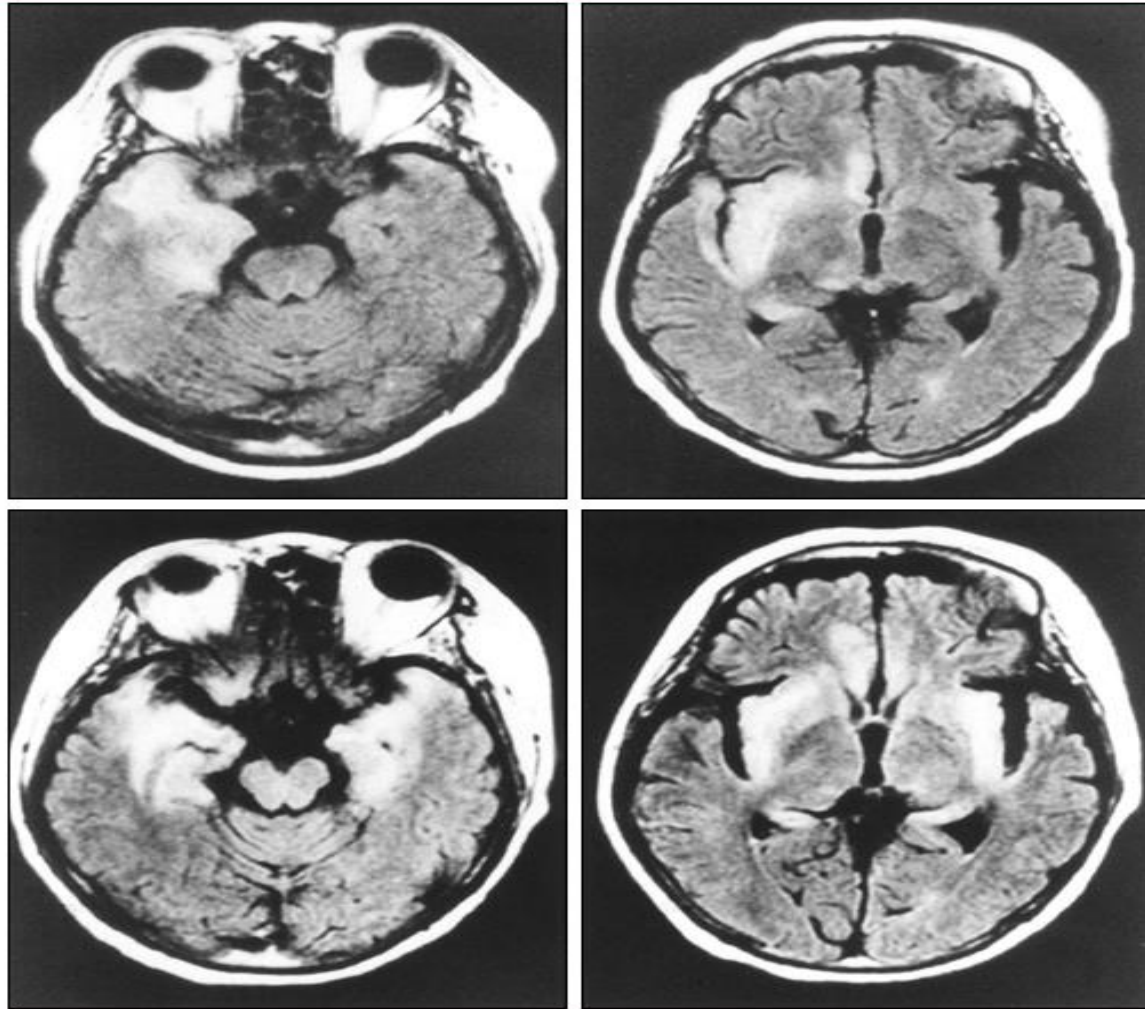


BNV

HSV Ensefaliti

- En yaygın sporadik viral ensefalit sebebi 2-4/milyon, HSV-1 en sık
- Ateş, baş ağrısını takiben nörolojik semptomlar gelişebilir
- Bilinç değişiklikleri, oryantasyon bozukluğu, kişilik-davranış değişikliği, konvülsiyon, disfazi, parezi
- Herpetik veziküller çok yaygın değil
- Tedavi öncesi mortalite >% 70

MRI findings in a patient with herpes simplex encephalitis



(Upper panels) Magnetic resonance (MR) images of the brain of a patient with herpes simplex virus encephalitis at two day after admission. Abnormal signals were seen in the right temporal lobe and insular cortex.

(Lower panels) MR images showing that abnormal signals had spread to the left side at 15 days after admission.

Reproduced with permission from: The Department of Neurology, Obihiro Kosei General Hospital, Obihiro. Received for publication March 24, 2003. Copyright © Hideki Houzen, MD.

Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management

I. Steiner^{a,b}, H. Budka^c, A. Chaudhuri^d, M. Koskineniemi^e, K. Sainio^f, O. Salonen^g and P. G. E. Kennedy^h

Treatment with acyclovir for HSE should be commenced on clinical suspicion. Mortality rates in untreated HSE are around 70% and fewer than 3% would return to normal function. Early acyclovir therapy reduces mortality to 20–30% [81,83].

Journal of Neuroimmunology 220 (2010) 1–9

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Neuroimmunology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jneuroim



Review article

Herpes simplex type 1 (HSV-1) infection of the nervous system: Is an immune response a good thing?

Christopher D. Conrady^a, Douglas A. Drevets^{b,d}, Daniel J.J. Carr^{a,c,*}

The yearly incidence of HSV-1 encephalitis has been estimated at 2–4 cases /1,000,000 individuals (Hjalmarrson et al., 2007; Skoldenberg et al., 1984; Whitley, 2006). It is also the most common cause of sporadic viral encephalitis and was responsible for 75% of hospitalizations for viral encephalitis in the United States prior to

Before effective antiviral agents were available, HSV encephalitis had a mortality rate widely quoted at 70% and permanent neurological deficits afflicted many, if not most, of the survivors (Whitley et al.,

Diagnosis and quantitative detection of HSV DNA in samples from patients with suspected herpes simplex encephalitis

Authors

Mazyar Ziyaeyan¹
Abdolvahab Alborzi²
Afshin Borhani Haghighi³
Marziyeh Jamalidoust⁴
Mahsa Moeini⁵
Bahman Pourabbas⁶

Herpes simplex encephalitis (HSE) is the most common form of sporadic viral encephalitis; but it is still an uncommon disease, with an estimated incidence of 1 in 250,000 to 1 in 500,000 persons per year.^{1,2} Acute HSE is associated with high morbidity and mortality. In untreated patients or those on ineffective antiviral therapy, the mortality is approximately 70% and out of surviving patients, important neurologic sequelae occurs in nearly 97%.³ Early diagnosis and use of acyclovir as a therapeutic agent are highly effective in reducing the mortality rate due to HSE; however, permanent neurologic complications are common in survivors.⁴ He

[Braz J Infect Dis 2011;15(3):211–214]

HSV ensefaliti düşünölen ve EEG/MR bulguları uyumlu hastalarda ilk gönderilen PCR ile HSV DNA (-) saptanırsa, PCR tetkikinin 3-7 gün sonra tekrarlanması önerilir.

Bu sürede saptanabilir viral yük artar

Steiner I, et al. Eur J Neurol 2010;17:999-1009

Ziyaeyan M, et al. Braz J Infect Dis 2011;15:211-4

HSV DNA tetkiki PCR ile başlangıçta negatif saptanan hastalar özellikle semptomlarının süresi kısa olan (1-3 gün) hastalar olup bu durumun en önemli nedeni hedef DNA düzeyinin düşük olmasıdır.

Weil AA, et al. Clin Infect Dis 2002;34:1154-1157

Tanı

MR

Temporal lobda karakteristik
leptomeningeal tutulum

EEG

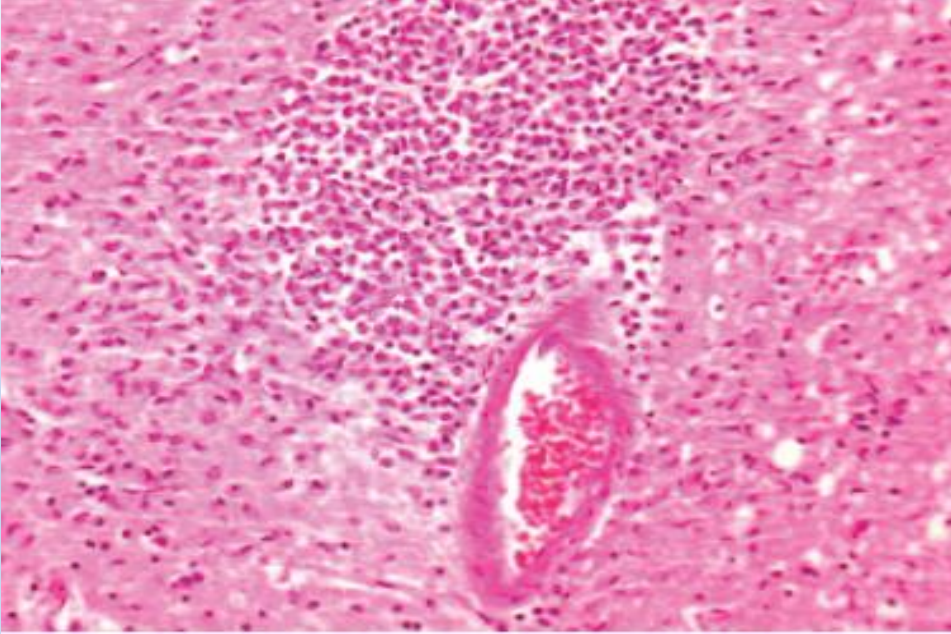
Temporal odakta periyodik,
lateralize epileptiform

Klinik bulgular
Laboratuvar sonuçları
Nöroradyolojik görüntüleme

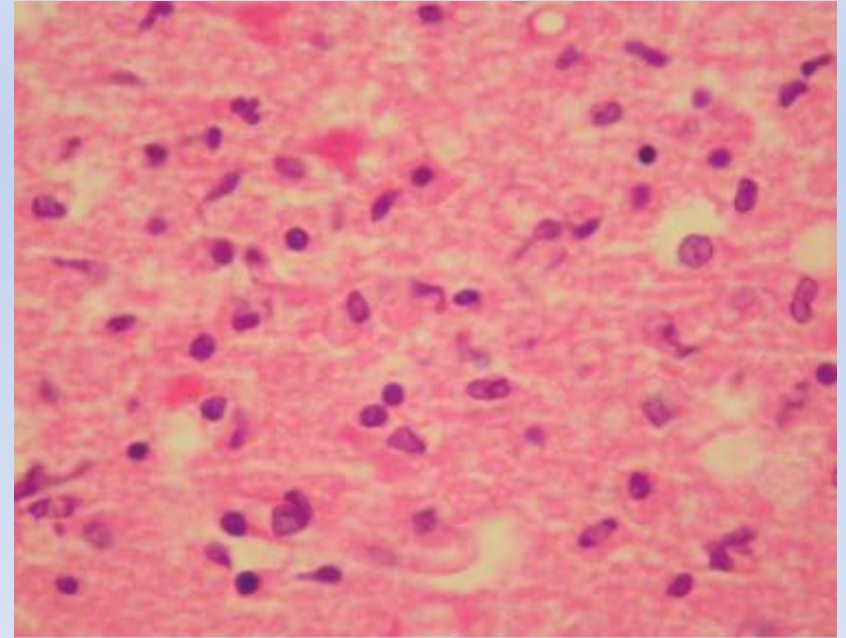
PCR

Duyarlılığı %91-98, özgüllüğü %92-99

Biyopsi/Patoloji



HSV ensefaliti patoloji: Yoğun perivasküler aktive mikrogliya, makrofaj ve lenfositlerin inflamatuvar infiltrasyonu



Ölü nöronlar ve yoğun eozinofili

Tedavi

- Asiklovir 30 mg/kg/gün IV 14-21 gün mortalite %19-28

Tunkel AR, CID, 2008

- Yatışta BOS DNA düzeyi prognostik faktör değil

- Tedavi sonrası 10-14 günde persistan PCR pozitifliği kötü prognozla ilişkili

Schloss L, 2009

- Steroid akut dönemde kullanılabilir
- Asiklovir ve steroid, tek başına asiklovir tedavisine göre iyi prognoz

Kamei S, 2005

- HSV ensefaliti tanısı almış hastalarda asiklovir direnci durumunda foskarnet, sidofovir veya vidarabin kullanılabilir
- Foskarnet, sidofovir ve vidarabin; viral DNA polimerazı inhibe eden antivirallerdir
- Foskarnet ve cidofovir; asiklovirden daha toksik olup, asiklovir dirençli viruslara karşı aktiviteleri de yeterli değildir
- Foskarnet 3 x 60 mg/kg dozunda, iv, 21 gün süreyle verilebilir

Steiner I, et al. Eur J Neurol 2010;17:999-1009

Conrady CD, et al. J Neuroimmunol 2010;220(1-2):1-9

Drug Insight: steroids in CNS infectious diseases—new indications for an old therapy

Michael T Fitch and Diederik van de Beek*

Steroid tedavisi santral sinir sistemi infeksiyonlarında inflamatuvar aktiviteyi azaltmak amacıyla kullanılır.

Deksametazon; uzun etkili bir kortikosteroid

- ✓ MSS'ye mükemmel penetrasyon gösterir.
- ✓ Beyin ve spinal kord infeksiyonlarının tedavisinde antiinflamatuvar özelliklerinden faydalanılır.

Drug Insight: steroids in CNS infectious disease new indications for an old drug

Michael T Fitch and Diederik van de Beek*

treatment with aciclovir
study in a mouse model of
showed that
time during
protection by co
restricting neuronal

HSV ensefalitinde
deksametazonun rutin
kullanımına yönelik direk
kabul görmüş bir bilgi
yoktur.

Bu konuda yapılan
hayvan çalışmalarının da
çoğunun sonucu
birbiriyle uyumlu değildir.

Journal of Neuroimmunology (2010) 1-9

Content not available at ScienceDirect

Neuroimmunology



the nervous system: Is an immune

er, J.J. Carr a,c,*

Delayed Protects Simplex Virus

Yan Sergerie,^{1a} Guy Boivin,^{1a} David

Although
DEX inhibited viral replication (data not shown), others have found that DEX does not affect the viral yield in human gingival fibroblast culture when GC treatment and viral infection take place simultaneously, but the viral yield increased when cells were treated with DEX before infection. On the other hand, DEX is able to reduce

ident models of HSV encephalitis
experience in humans. This review is instructive. For example,
methasone alone beginning 3 days after intranasal
showed reduced viral replication and prolonged
survival compared with no treatment (Sergerie et al., 2007).

Enterovirus Ensefaliti

- Kuzey yarım kürede yaz-sonbahar daha yaygın, sporadik vakalar her dönem
- Viral menenjitlerin en sık sebebi Kupila L, 2006
- Çoğu olgu subklinik
- SSS enfeksiyonları genellikle hafif seyirli
- Konfüzyon, bilinç değişiklikleri, nöbet, fokal nörolojik belirtiler
- Ensefalitlerin % 1 etken Mailes A, 2009
- Ağır seyir; agamaglobulinemi, immunsupresif tedavi Martelius T, 2011

Enterovirus Ensefaliti

Etkin antiviral tedavi önerisi yoktur

- Ribavirin hayvan deneylerinde etkili, klinik çalışma yok

Desmond RA, 2006

KLİMİK 2003 XI. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ve İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

P-02/18

ENTEROVİRÜS MENENJİTİ: İKİ OLGU SUNUMU

Özaras R, Çelik A.D, Ergin S, Mert A, Tabak F, Midilli K, Öztürk R

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

tişından 15 gün önce ba
nuşma bozukluğu ve ş
ense sertliği mevcut idi.
protein 292 mg/dl ve BC
taya menenjit ve ensefa
dı. Yatışının 2. gününde
sinde maya hücreleri sa
tırdı. S. S. S. S.

32 yaşında erkek, 21 yaşında kadın hasta BOS PCR Enterovirus RNA saptanmış

da eklem yerlerinde ağrı, halsizlik, yüksek ateş ve baş ağrısı yakınması ile başvurdu. Ateşi 37,6°C idi. Ense sertliği vardı. CRP 40. 7 mg/L (N<5), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 36 mm/saat bulundu. Lomber ponksiyonda açılış basıncı 420 mm-su, BOS görünümü berraktı. Hücre sayısı 1000/ mm³ (%95 lenfosit), protein 30 mg, glukoz 60 mg/ dl (kan şekeri 80 mg/dl), PZR ile enterovirüs RNA (+) bulundu. Bu bulgularla hasta viral menenjit tanısı ile izlendi. Olgu 2: 21 yaşında kadın hasta bir hafta önce başlayan ateş, baş ağrısı, yaygın eklem ağrısı, halsizlik yakınması ile başvurdu. Ateşi 39°C, nabızı 118/dakika, somnolans, göğüs ve karında makülopapüler döküntü saptandı. CRP 22. 3, ESH 28 mm/saat bulundu. Lomber ponksiyonda açılış basıncı 410 mm- su, BOS görünümü berraktı. Hücre sayısı 884/ mm³ (%90 lenfosit), protein 46 mg, glukoz 56 mg (kan şekeri 104 mg/dl), PZR ile enterovirüs RNA (+) bulundu. Hasta bu bulgularla viral menenjit tanısı ile izlendi. Bulabildiğimiz kadarı ile Türkçe literatürde bu güne kadar BOS' ta PZR yöntemi ile enterovirüs RNA pozitifliği saptanarak tanısı konulan erişkinde viral menenjit olgusu bildirilmemiştir. Etiyolojik ajanın tüm olarak belirlenmesinin ülkemizin verileri aç-

P-02/20

CRYPTOCOCCUS A

Görenek L¹, Yıldırım :
Doğancı L², Pahsa A¹

¹GATA infeksiyon Hst
²GATA Mikrobiyoloji v

Virus	Epidemiyoloji	Klinik	Tedavi
Adenovirus	Çocuklar, immün kompromize konak	Pnömoniyle ilişkili	Destek
Chikungunya virusu	Hindistan, Güney Asya'da endemik. Sinekle taşınır	Ateş, döküntü, artralji	Destek
HIV	Dünya genelinde epidemik, riskli davranış	Ateş, baş ağrısıyla ilişkili sendrom	ART
Influenza	Sonbahar, kış mevsimlerinde yaygın	Ateş, yaygın miyalji, solunum bulgularıyla ilişkili sendrom	Oseltamivir (C-III) Prognoz kötü
Japon ensefaliti	Vektör sinek, rezervuar domuz ve kuş. Güney Asya ve Avustralya'da endemik	Nöbet, akut flask paralizi Mortalite hızı %20-30	Destek Aşıyla korunulabilir
Kabakulak virusu	Destek Aşıyla korunulabilir	Parotis bezi şişliği, ateş, kusma	Destek Aşıyla korunulabilir
Kabakulak virusu	Destek Aşıyla korunulabilir	Başağrısı, döküntü	Destek Aşıyla korunulabilir