



İSTANBUL
MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

Sorunlu Viral Enfeksiyonlar

Herpes Simplex Virus (HSV)

Dr. Yasemin Çağ

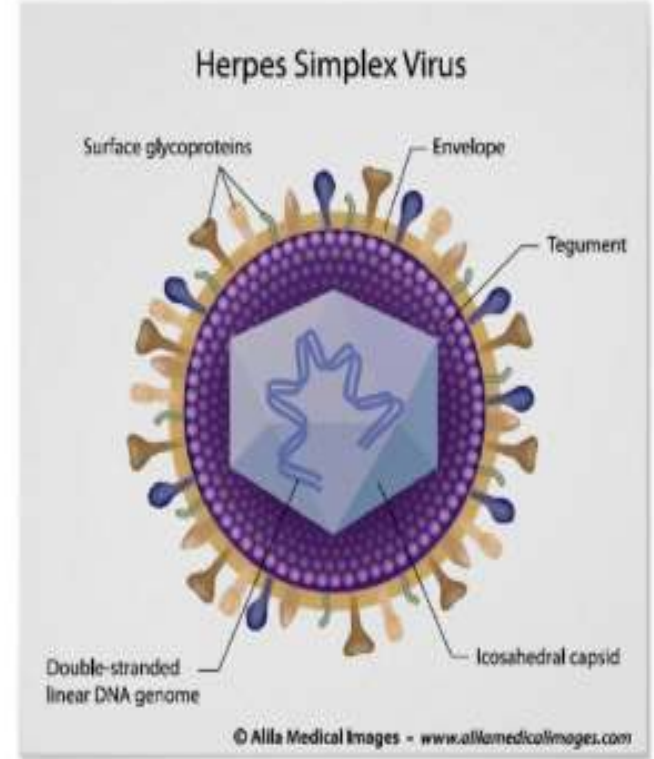
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikr. AD

Sunum Planı

- Herpes simplex virus (HSV)'lerin genel özellikleri
- HSV ensefalitleri
 - Olgu
 - Klinik tablo
 - Laboratuvar tanı
 - Radyolojik tanı
 - EEG
 - Süreç yönetimi
 - Tedavi

Herpes Simplex Virusların Genel Özellikleri

- Herpesvirus ailesinin Alphaherpesvirinae alt ailesinden
- Lineer
- Çift sarmallı
- DNA virüsleri
- HSV-1 ve HSV-2
- Latentlik ve nörovirulans en önemli özellikleri



Klinik Tablolar

- Mukokutanöz enfeksiyonlar
- Santral sinir sistemi enfeksiyonları
 - Ensefalit
 - Menenjit
- Visseral organ tutulumları

HSV Ensefalitleri

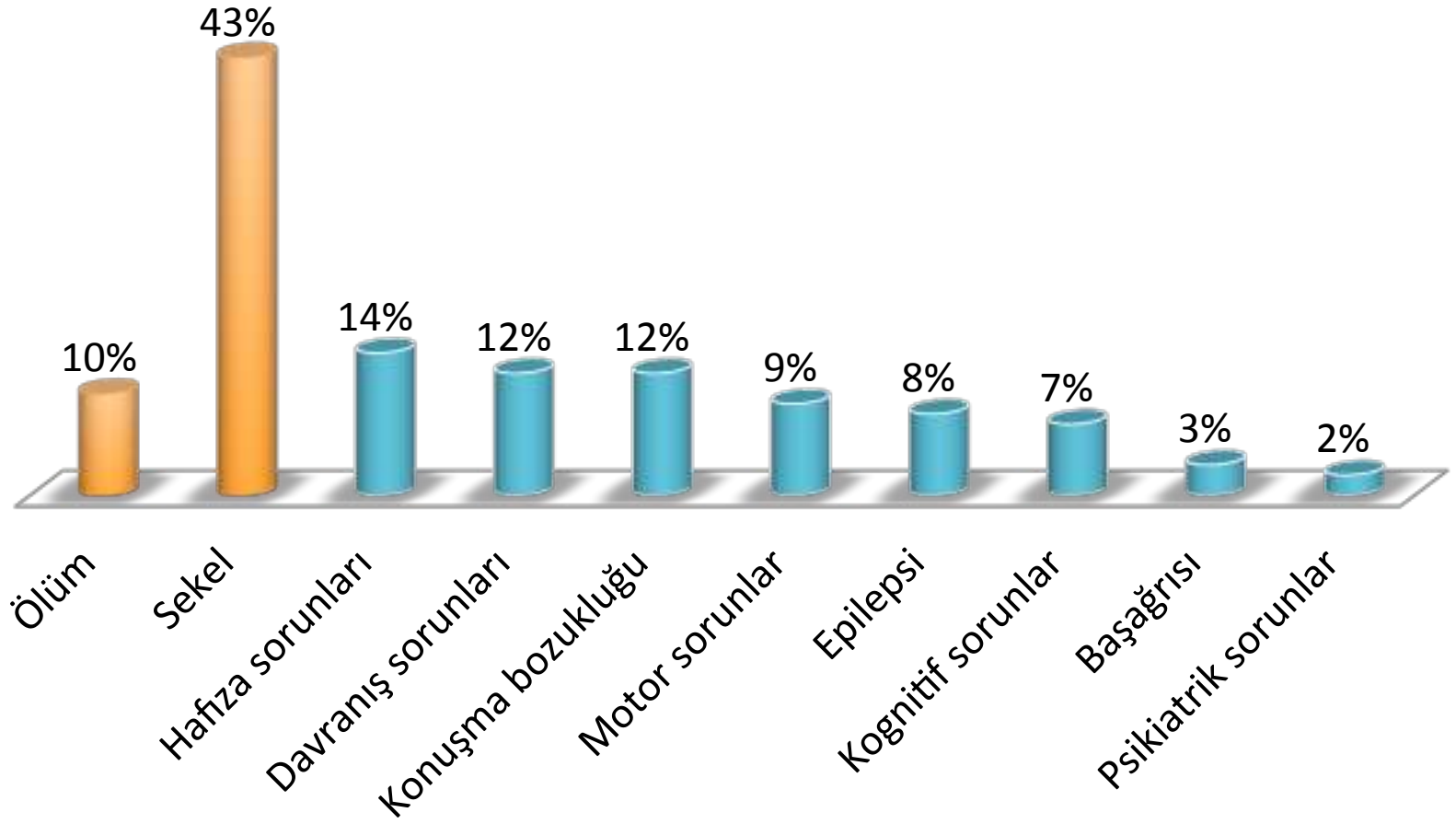
- Tüm viral ensefalitlerin %10-20'si
- **Etken:** HSV-1 (%85-90), HSV-2 (%10-15)
- **İnsidans:** 1/250.000-500.000/yıl
- Uygun tedavi edilmediğinde %70'lere ulaşan mortalite
- Antiviral tedavi ile
 - % 5 ölüm, % 90 sekel¹
 - % 10 ölüm, % 75 sekel²

1-Stahl JP, et al. 2012. Herpes simplex encephalitis and management of acyclovir in encephalitis patients in France. Epidemiol Infect
2-Dagsdóttir HM, et al. 2014. Herpes simplex encephalitis in Iceland 1987–2011. Springerplus

Results of a Multinational Study Suggest the Need for Rapid Diagnosis and Early Antiviral Treatment at the Onset of Herpetic Meningoencephalitis

Hakan Erdem,^a Yasemin Cag,^b Derya Ozturk-Engin,^c Sylviane Defres,^{d,e} Selcuk Kaya,^f Lykke Larsen,^g Mario Poljak,^h Bruno Barsic,ⁱ Xavier Argemi,^j Signe Maj Sørensen,^k Anne Lisbeth Bohr,^l Pierre Tattevin,^m Jesper Damsgaard Gunst,ⁿ Lenka Baštáková,^o Matjaž Jereb,^p Isik Somuncu Johansen,^q Oguz Karabay,^q Abdullah Umut Pekok,^r Oguz Resat Sipahi,^s Mahtab Chehri,^t Guillaume Beraud,^u Ghaydaa Shehata,^v Rosa Fontana Del Vecchio,^w Mauro Maresca,^w Hasan Karsen,^x Gonul Sengoz,^y Mustafa Sunbul,^z Gulden Yilmaz,^{aa} Hava Yilmaz,^z Ahmad Sharif-Yakan,^{bb} Souha Shararah Kanj,^{bb} Emine Parlak,^{cc} Filiz Pehlivanoglu,^y Fatime Korkmaz,^{dd} Suheyra Komur,^{ee} Sukran Kose,^{ff} Mehmet Ulug,^{gg} Sibel Bolukcu,^c Seher Ayten Coskuner,^{hh} Nevin Ince,ⁱⁱ Yasemin Akkoyunlu,^{jj} Gulistan Halac,^{kk} Elif Sahin-Horasan,^{ll} Hulya Tireli,^{mm} Gamze Kilicoglu,ⁿⁿ Akram Al-Mahdawi,^{oo} Salih Atakan Nemli,^{pp} Asuman Inan,^c Seniha Senbayrak,^c Jean Paul Stahl,^{qq} Haluk Vahaboglu^{rr}

- PCR ile doğrulanmış 438 vaka
- Olumsuz klinik sonuç
 - İleri yaş
 - Erkek cinsiyet
 - Düşük GKS
 - **Antiviral tedavi ile semptomların başlangıcı arasındaki süre > 48 saat**



Olgu

- 01.01.2017
- 63 yaş, erkek
- Bir hafta önce kısa süreli **bayılma öyküsü**, ateş
- 3 gün önce bir sağlık kuruluşuna başvuru
- **Kranyal BT ve MR Normal??**
- **Atipik pnömoni:** Amox-klav 2x1 gr + klaritromisin 2x500 mg
tb

Olgu

- **Ateşı devam ediyor**
- **Konuşmada yavaşlama ve yeni başlayan unutkanlık**
- **Özgeçmiş: Hipotiroidi ve benign prostat hipertrofisi**
- **Kliniğimize başvuru**

Olgu

- Fizik Muayene
 - **A: 39C⁰**, Nabız: 92/dk, SS: 18/dk, TA:120/80mmHg
 - Bilinç açık, oryente, GKS:15
 - **Yakın geçmişi hatırlamakta zorlanıyor**
 - **Konuşmada ve mental fonksiyonlarda yavaşlama**
 - Meningeal irritasyon bulgusu yok
 - Fokal nörolojik bulgu yok
 - Diğer sistem muayeneleri normal

Olgu

- WBC: 8900 /mm³ (%67 nötrofil)
- Hb: 11,2 g/dl
- Plt: 180.000/mm³
- CRP: 0.1 mg/dl
- Kreatinin: 0.96 mg/dl
- AST: 18 U/L
- ALT: 15 U/L

- PA AC grafisi: İnfiltrasyon yok

HSE Tanı



Klinik Tablo

- Doğru tanı için
 - Dikkatli bir anamnez ve fizik muayene!!!
- Akut başlangıç
- SSS bulguları \pm ateş



Klasik Semptom ve Bulgular

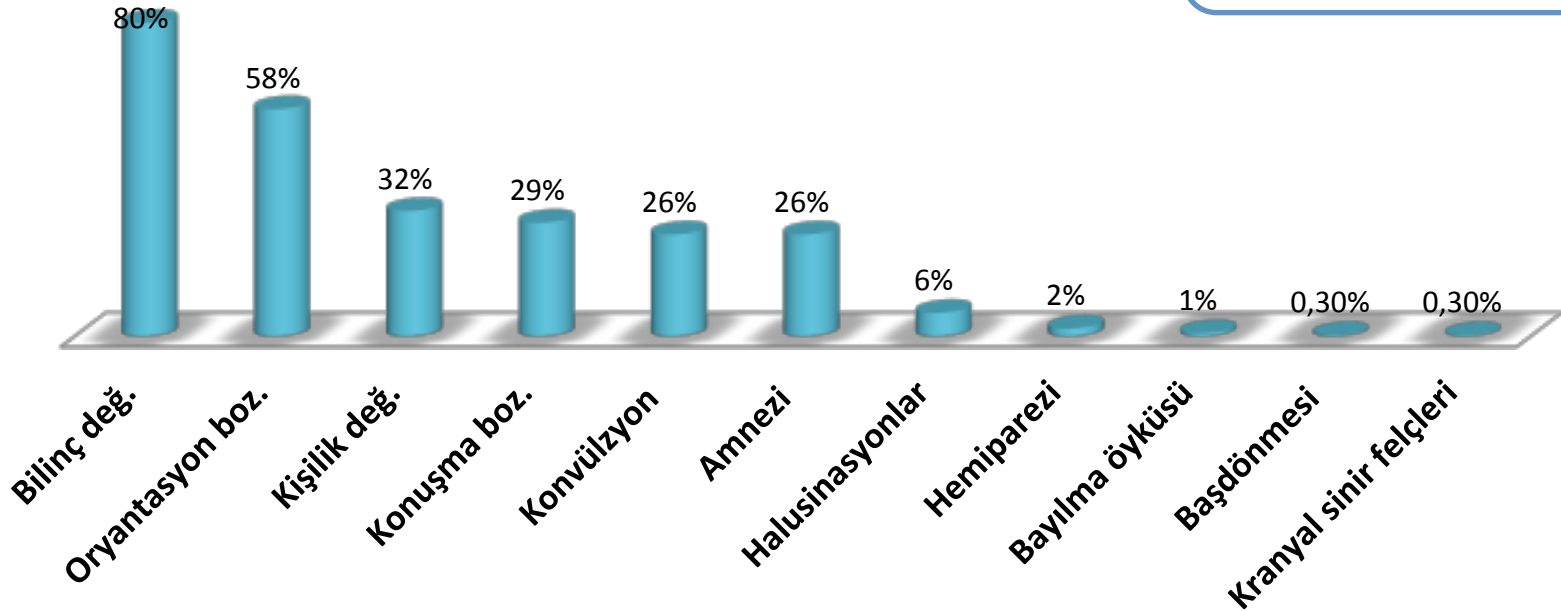
ORIGINAL ARTICLE

CMI
CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTION OFFICIAL PUBLICATION OF
ESCMID

Managing atypical and typical herpetic central nervous system infections: results of a multinational study

Y. Cag¹, H. Erdem², S. Leib³, S. Defres^{4,5}, S. Kaya⁶, L. Larsen⁷, M. Poljak⁸, D. Ozturk-Engin⁹, B. Barsic¹⁰, X. Argemi¹¹, S. M. Sørensen¹², A. L. Bohr¹³, P. Tattevin¹⁴, J. D. Gunst¹⁵, L. Bastáková¹⁶, M. Jereb¹⁷, I. S. Johansen⁷, O. Karabay¹⁸, A. U. Pekok¹⁹, O. R. Sipahi²⁰, M. Chehri²¹, G. Beraud²², G. Shehata²³, R. Fontana²⁴, M. Maresca²⁴, H. Karsen²⁵, G. Sengoz²⁶, M. Sunbul²⁷, G. Yilmaz²⁸, H. Yilmaz²⁹, A. Sharif-Yakan³⁰, S. Kanj³⁰, E. Parlak³⁰, F. Pehlivanoglu³⁴, F. Korlemaz³¹, S. Komur³², S. Kose³³, M. Ulug³⁴, S. Bolukcu³⁵, S. A. Coskuner³⁵, J. P. Stahl³⁶, N. Ince³⁷, Y. Akkoyunlu³⁸, G. Halac³⁹, E. Sahin-Horasan⁴⁰, H. Tireli⁴¹, G. Kilicoglu⁴², A. Al-Mahdawi⁴³, S. A. Nemli⁴⁴, A. Inan⁹, S. Senbayrak⁹, H. Vahaboglu⁴⁵ and N. Elaldi⁴⁶

PCR ile doğrulanmış
496 vaka



Vakalar atipik klinik tabloyla başvurabilir!

Variable	Encephalitis presentation (n = 379)	Nonencephalitis presentation (n = 117)	p
Encephalitis symptoms		NA	NA
Changes in consciousness	304 (80.2)		
Disorientation	221 (58.3)		
Personality changes	123 (32.4)		
Speech disorders	109 (28.8)		
Convulsion	98 (25.9)		
Amnesia	98 (25.9)		
Hallucinations	23 (6.1)		
Abulia	16 (4.2)		
History of unconsciousness ^a	13 (3.4)		
Hemiparesis	6 (1.6)		
History of syncope	3 (0.8)		
Dizziness	1 (0.3)		
Facial and hypoglossal cranial nerve palsy	1 (0.3)		
Nonspecific CNS infection symptoms and signs			
Fever (temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$)	316 (83.4)	73 (62.4)	<0.0001
Headache	227 (59.9)	109 (93.2)	<0.0001
Neck stiffness	106 (27.9)	59 (50.4)	<0.0001
Kernig sign	25 (6.6)	18 (15.4)	0.003
Brudzinski sign	20 (5.3)	12 (10.3)	0.055

- %76 ensefalitik presentasyon
- %24 nonensefalitik presentasyon
 - Baş ağrısı
 - Ateş
 - Ense sertliği, Kernig ve Brudzinski bulgusu

- İmmunsupresifler¹
- Yaşlılar²
- Gebelerde³

Atipik klinik tablo ve bulgular izlenebilir

1-Tan IL, et al. Atypical manifestations and poor outcome of herpes simplex encephalitis in the immuno- compromised. Neurology. 2012

2-Sili U. "Herpes Simplex Virus Encephalitis in Geriatric Patients." Current Geriatrics Reports 2017

3-Sellner J. et al. A case of maternal herpes simplex virus encephalitis during late pregnancy. Nat Clin Pract Neurol 2009

Antiviral Tedavi

Ne zaman?

IDSA GUIDELINES

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

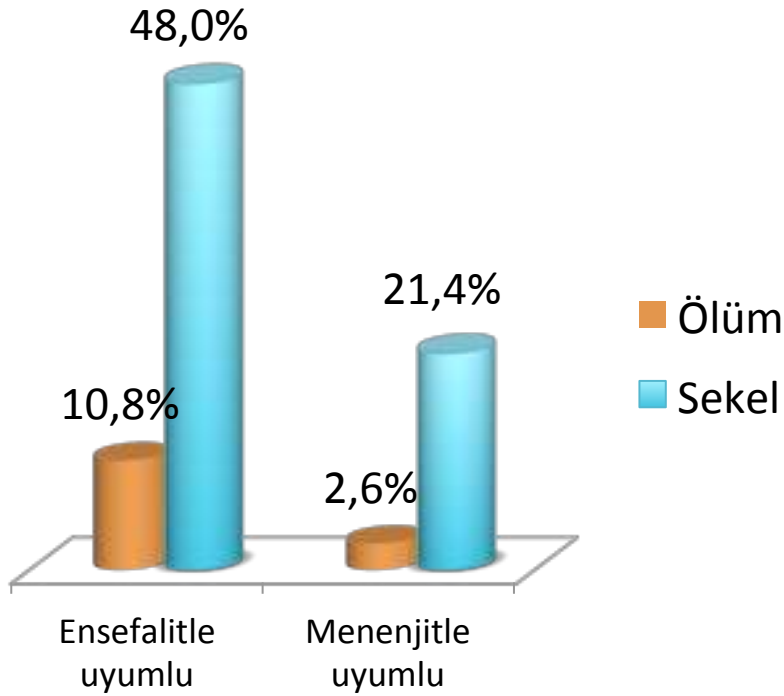
Allan R. Tunkel,¹ Carol A. Glaser,² Karen C. Bloch,³ James J. Sejvar,⁴ Christina M. Marra,⁵ Karen L. Roos,⁶ Barry J. Hartman,⁷ Sheldon L. Kaplan,⁸ W. Michael Scheld,⁹ and Richard J. Whitley¹⁰

What Specific Empirical Antimicrobial Agent(s) Should Be Used in Patients with Suspected Encephalitis?

Evidence summary. Although a wide range of viruses have been reported to cause encephalitis, specific antiviral therapy for viral encephalitis is generally limited to disease caused by the herpesviruses, especially herpes simplex virus. Because the earlier that treatment is started for herpes simplex encephalitis, the less likely that death or serious sequelae will result, acyclovir (10 mg/kg intravenously every 8 h in children and adults with normal renal function; 20 mg/kg intravenously every 8 h in neonates) should be initiated in all patients with suspected encephalitis as soon as possible, pending results of diagnostic studies. Other empirical antimicrobial agents should be initiated on the basis of specific epidemiologic or clinical factors

Ensefalit şüpheli her hastada tanısal çalışmalar devam ederken en kısa sürede IV asiklovir 3x10mg/kg/gün başlanmalı

Her SSS enfeksiyonu şüphesinde antiviral verilmeli miyiz?



Akılcı antiviral kullanımı!!!

- Nonensefalitik grupta prognoz daha iyi
- Bu grupta antiviral kararı için görüntüleme ve laboratuvar sonuçları beklenebilir

Olgu

Elimizde neler var?

- Bir haftadır devam eden ateş
- Bayılma hikayesi
- Yakın hafıza kaybı
- Konuşma
- Atipik pr

HSV Ensefaliti?

***M. pneumoniae* ensefaliti?**

***L. pneumophila* ensefaliti?**

Olgu

- Asiklovir 3X10 mg/kg İV
- Amox-klav kesildi
- Klaritromisin İV devam edildi
- Kranyal görüntüleme
- LP
- Torax BT planlandı
- *M. pneumoniae* IgM, IgG
- *L. pneumophila* üriner antijen istendi

Laboratuvar Tanı

- HSE şüphesi olan hastada kontrendikasyon yoksa en kısa sürede LP ve BOS incelemesi yapılmalı
- Tanıyı doğrulamak ve diğer olası nedenleri dışlamak için LP
 - BOS hücresel analizi
 - BOS biyokimyasal analiz
 - **BOS HSV PCR**
 - BOS serolojisi

Laboratuvar Tanı

BOS'un Hücresel ve Biyokimyasal Analizi

- Nonspesifik
- BOS'da
 - Hafif derece lenfositik pleositoz ($5-500/\text{mm}^3$)
 - Hafif-orta derece protein artışı
 - Glukoz genellikle normal
 - Eritrosit artışı
- Olguların %10'unda BOS bulguları normal

Laboratuvar Tanı

Nükleik Asit Amplifikasyon Yöntemi

- BOS'da HSV DNA'nın PCR yöntemiyle gösterilmesi altın standart (> %95 sensivite, >%99 spesifite)

Tunkel AR, et al Clin Infect Dis 2008

Machado Ldos R, et al.. Arq Neuropsiquiatr 2013

Bhullar SS, et al. Intervirology 2014

- Yalancı negatiflik
 - Hastalığın erken döneminde
 - Kanlı örneklerde

Aurelius E, et al. Lancet 1991

- Olası vakalarda 3-7 gün sonra test tekrarlanmalı
- Antiviral tedavinin 7. gününden sonra hastaların yaklaşık yarısında HSV PCR negatif⁵

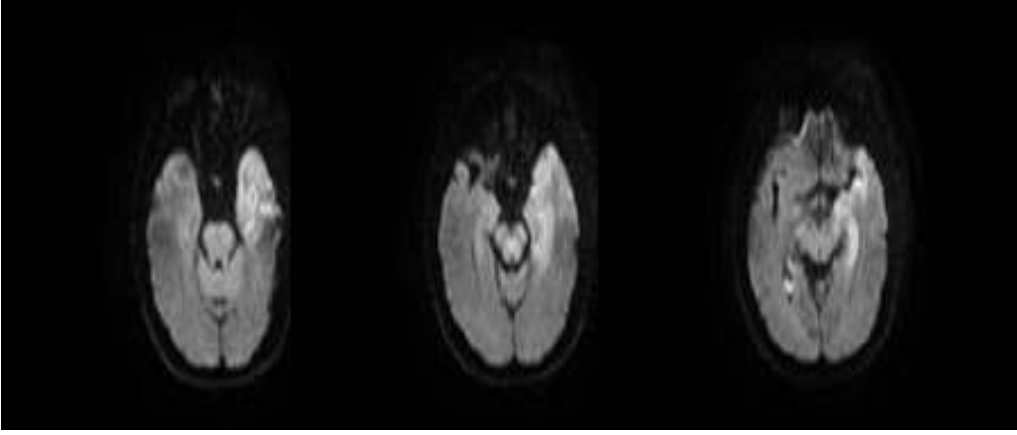
Cag Y, Erdem H, Leib S, et al. Clinical Microbiology and Infection. 2016

Laboratuvar Tanı

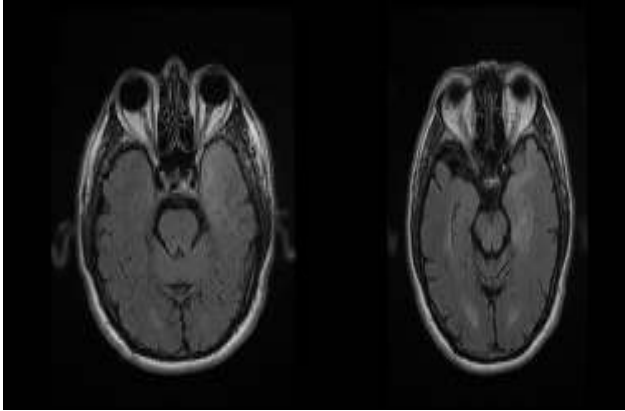
Seroloji

- Hastalığın 7-14. gününden sonra BOS'da HSV IgG antikorları saptanır
- BOS HSV PCR çalışılmayan hastalarda değerli

Olgu



Diffüzyon ağırlıklı kranial MR



Kontrastlı kranial MR

- Sol medial lob, anterior temporal lob ve parakampal gyrus kontrast tutulumu ve diffüzyon kısıtlılığı

Olgu

- LP yapıldı
- BOS incelemesi
 - Lökosit: $80/\text{mm}^3$ (%80 lenfosit)
 - Eritrosit: $4800/\text{mm}^3$
 - BOS protein: 113 mg/dl
 - BOS glukoz: 54 mg/dl
 - Eş zamanlı kan glukozu: 96 mg/dl
- BOS HSV PCR istendi

Görüntüleme

MR

- Görüntüleme yöntemleri içinde hastalığın saptanmasında en değerli radyolojik tetkik MR
- Ortalama 3. günde hastaların %95'inde MR'da anormal bulgular görülebilir

Tyler KL. Rev Neurol Dis. 2004

Stahl JP, Mailles A, et al. Epidemiol Infect. 2012

- PCR ile doğrulanmış 45 vaka
- MR tutulum bölgeleri
 - temporal lobe 35 (87.5%)
 - insula 28 (70%)
 - frontal lobe 27 (67.5%)
 - thalamus 11 (27.5%)

Singh TD, et al.. J Neurol. 2016

- T1 ağırlıklı sekanlarda kontrast tutulumu
- Ödem
- Hemoraji

Singh TD, et al. Predictors of outcome in HSV encephalitis. J Neurol. 2016

Magnetic resonance and diffusion-weighted imaging findings of herpes simplex encephalitis.

Hatipoglu HG¹, Sakman B, Yuksel E.

Author information

Abstract

Herpes simplex encephalitis (HSE) is a rare, life-threatening disease. This paper draws attention to the role of imaging in early HSE diagnosis. Five consecutive patients diagnosed with HSE (type 1) between June 2005 and June 2006 (three males, two females, mean age 44 [range 16-68] years) were included in this retrospective study. Computed tomography, conventional magnetic resonance imaging (MRI) sequences and diffusion-weighted imaging (DWI) were obtained for each patient. Apparent diffusion coefficient values were calculated in diseased and normal tissue. Therefore, we propose that MRI scan with DWI should be performed when HSE is suspected, although in disease follow-up DWI is not superior to conventional sequences. There is no need for contrast media to be administered at any disease stage. Fluid-attenuated inversion recovery is superior to T2 sequencing in showing cortical lesions at all disease stages.

- Ancak hastalığın erken dönemlerinde MRI normal olabilir
- Erken dönemde diffüzyon MR, geleneksel MR'dan daha üstün
- Ancak takipte aralarında fark yok
- Diffüzyon MR'da lezyonlar
 - Hiperintens
 - Diffüzyon katsayısında azalma

Görüntüleme

BT

- MR'a göre duyarlılığı düşük
- Ancak MR'ın ulaşamadığı durumlarda tercih edilebilir
- İntrakranial kitle, kanama ekartasyonu açısından değerli

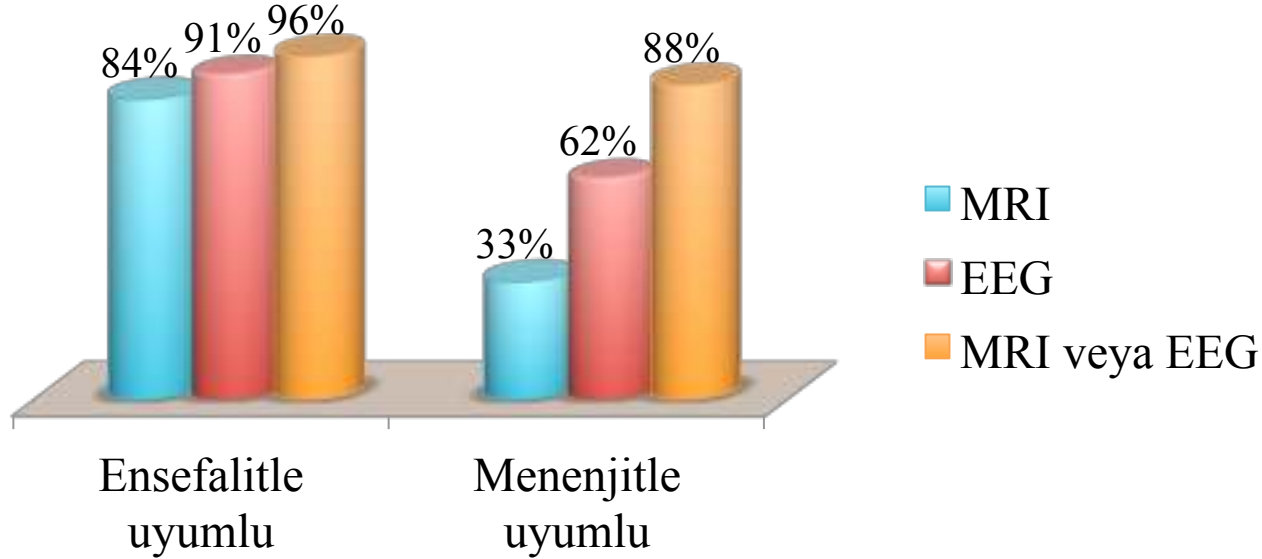
Olgu

- **EEG:** Parietooksipital yerleşimli alfa dalgalarından kurulu biyoelektrik aktivite
- Torax BT'de infiltrasyon yok
- Klaritromisin tedavisi kesildi
- Asiklovir tedavisinin günü 3. ateşi düştü

Elektroensefalografi (EEG)

- Ensefalit düşünölen tüm hastalara EEG yapılmalı
- Vakalarının >%80'inde anormal
- Ancak EEG değışiklikleri genellikle nonspesifik
 - PLEDs %89
 - Epileptik deşarjlar %72
 - Fokal yavaşlama %58
 - Keskin dalga ve diken aktivitesi %12

MR ve EEG Eşzamanlı kullanımı



Hastalarda MRI ve EEG birlikte uygulandığında ensefalit ile uyumlu bulguların saptanma olasılığında anlamlı oranda artış mevcut

Olgu

- BOS'ta HSV Tip 1 PCR pozitif
- *M. pneumoniae* IgM negatif
- *L. pneumophila* üriner antijen negatif
- 1 hafta sonra hasta ve yakınlarının isteği üzerine Ankara'da bir Üniversite Hastanesine nakil
- Genel durumu iyi, hafıza ve konuşma bozuklukları düzeldi
- 14 günlük iv asiklovir + 1 haftalık oral valasiklovir ile taburcu edildi

Tedavi

- Asiklovir HSE'de FDA onaylı tek antiviral
- **Tedavi süresi:** 3x10mg/kg/gün IV 14-21 gün
- Yüksek doz asiklovirin prognoza katkısı gösterilememiş

Stahl JP, et al. T. Epidemiol Infect. 2012

- Kortikosteroid kullanımıyla ilgili yeterli kanıt yok, önerilmiyor

Ramos-Estebanez C, et al. Antivir Ther. 2014

- İmmun yetmezlikli hastalarda olası direnç durumunda foskarnet kullanımına dair olgular mevcut

Herpes Simplex Encephalitis: Lack of Clinical Benefit of Long-term Valacyclovir Therapy

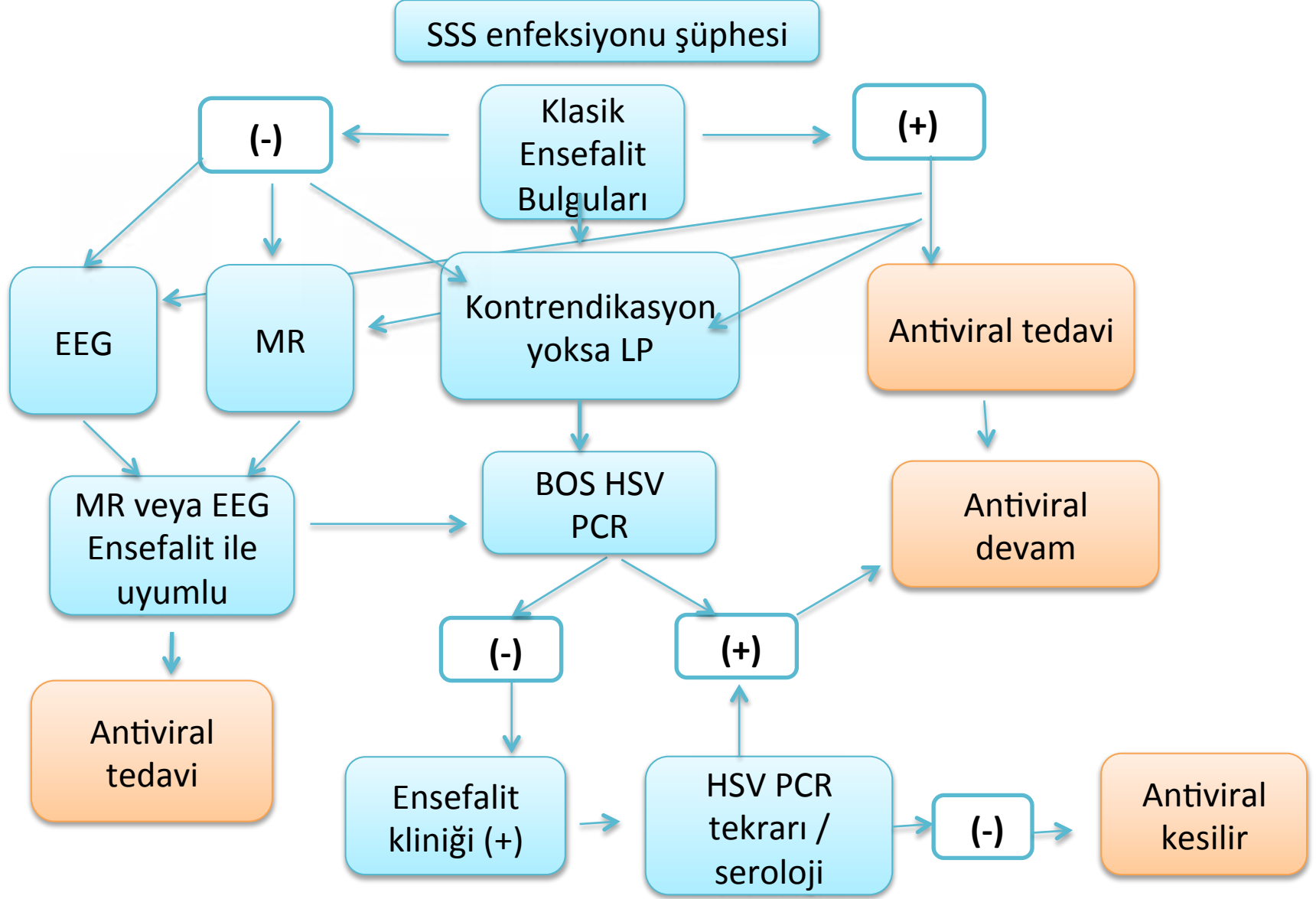
John W. Gnann Jr,^{1,a} Birgit Sköldenberg,² John Hart,³ Elisabeth Aurelius,² Silvia Schliamser,⁴ Marie Studahl,⁵ Britt-Marie Eriksson,^{6,b} Daniel Hanley,⁷ Fred Aoki,⁸ Alan C. Jackson,^{9,c} Paul Griffiths,¹⁰ Lil Miedzinski,¹¹ Diane Hanfelt-Goade,^{12,d} Daniel Hinthorn,¹³ Clas Ahlm,¹⁴ Allen Aksamit,¹⁵ Salvador Cruz-Flores,^{16,e} Ilet Dale,¹ Gretchen Cloud,¹ Penelope Jester,¹ and Richard J. Whitley¹; for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group

- PCR ile doğrulanmış 87 vaka
- 14-21 gün IV asiklovir takiben 90 gün boyunca
 - 40 hasta 3x2 gr oral valasiklovir
 - 47 hasta plesabo
- 1 yıl takip sonrası “Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)” ile değerlendirme
- 2 grup arasında istatistiksel fark gösterilememiş

LP Tekrarı

- Doğrulanmış vakalarda tedavi yetmezliği düşünülüyorsa LP tekrarı önerilmiyor
- Tedavi yanıtızsız veya komplike vakalarda 14-21. günlerde BOS HSV PCR (+) ise tedavi süresi uzatılabilir??

Süreç Yönetimi



Sonuç

- Ensefalit kliniği olan tüm hastalara en kısa sürede (tanısal testler devam ederken) IV asiklovir başlanmalı
- SSS enfeksiyonu bulguları olan ve etyolojisi aydınlatılmayan her hastada BOS HSV PCR araştırılmalı
- Erken dönemde diffüzyon MR ve geleneksel MR'ın eş zamanlı kullanımı geleneksel MR'ın tek başına kullanımından üstün
- MR ve EEG'nin eş zamanlı kullanımı ensefalit bulgularını yakalama şansını artırır

Teşekkürler

