

İmmün Sistemi Sağlam Çocukta İnsan Herpes Virüs-7 (HHV-7) İlişkili Geçici Splenial Lezyon ile Birlikte Ağır Ensefalit: Olgu Sunumu

Severe Encephalitis with Human Herpes Virus-7 (HHV-7) Associated Transient Splenial Lesion in an Immunocompetent Child: A Case Report

Mehtap AKÇA¹(ID), Berfin ÖZGÖKÇE ÖZMEN¹(ID), Özlem ERSOY²(ID),
Meltem ÇOBANOĞULLARI DİREK²(ID), Necdet KUYUCU¹(ID)

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Mersin.

¹ Mersin University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases, Mersin, Türkiye.

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Mersin.

² Mersin University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, Mersin, Türkiye.

*Bu olgu 15. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Kongresinde (17-25 Mart 2022, Antalya) P-016 numaralı poster sunumu yapılmıştır.

Makale Atfı: Akça M, Özgökçe Özmen B, Ersoy Ö, Çobanoğulları Direk M, Kuyucu N. İmmün sistemi sağlam çocukta insan herpes virüs-7 (HHV-7) ilişkili geçici splenial lezyon ile birlikte ağır ensefalit: Olgu sunumu. Mikrobiyol Bul 2023;57(2):301-306.

ÖZ

Ensefalit, mental ya da davranışla ilişkili nörolojik işlev bozukluğu, duyuşsal ya da motor defisitler, konuşma veya hareket bozuklukları ve nöbetin eşlik ettiği beyin parenkiminin enflamasyonudur. Ensefalit akut, yaşamı tehdit eden acil bir durumdur, hızlı tanıma ve uygun yönetim için sistematik bir yaklaşım gerekir. İnsan herpes virüsü (HHV-7) ensefalite neden olan bir etkidir. Bu olgu raporunda hastaneye ateş, öksürük, fişkırr tarzda kusma, bilinç değışikliği yakınmaları ile başvuran, fizik muayenesinde ateş, ense sertliği ve bilinç bulanıklığı olan, beyin omurilik sıvısında (BOS) HHV-7 DNA polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] pozitif saptanan üç yaş altı aylık kız olgu sunulmuştur. Olgunun BOS biyokimyası normal olup, BOS'ta lenfositik pleositoz saptanmıştır. Olgunun elektroensefalografisinde (EEG) zemin aktivitesi anormallikleri nedeni ile serebral bir disfonksiyon hali ve hipereksitabilite, kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde splenium sitotoksik geçici lezyonu saptanmıştır. Olguya ampirik başlanan asiklovir tedavisi altında progresyon olması ve BOS'ta HHV-7'nin etken olarak saptanması üzerine 14 günlük foskarnet tedavisi verilmiştir. Tedavi ile şifa sağlanan olgu ayaktan sekelsiz takip edilmektedir. Genel olarak HHV-7'nin pediyatrik akut ensefalit olgularının sık bir nedenini oluşturduğu tahmin edilmektedir. HHV-7 ilişkili ensefalit olgularının neredeyse tamamının literatürde altı yaşından sonra meydana geldiği görülmüş olup bu da HHV-7'nin geç enfeksiyon olarak çocuklarda nörolojik hastalığa neden olduğunu düşündürmektedir. Altı yaş altında olan bu olgunun primer enfeksiyon sırasında ensefalit geçirdiği düşünülmektedir. Bu olgu raporunda, bağışıklığı yeterli bir çocuk hastada

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Mehtap Akça, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Çiftlikköy Kampüsü 33343 Yenişehir/Mersin, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 (324) 241 0000/22020, 0506 501 1945, **E-posta (E-mail):** mehtapolcar@hotmail.com

ampirik asiklovir tedavisi ile progresif seyir gösteren ancak foskarnet tedavisine yanıt veren HHV-7 ile ilişkili geçici splenial lezyonu bulunan ensefalit olgusu sunularak literatüre katkı sağlanmıştır.

Anahtar kelimeler: HHV-7; ensefalit; çocuk.

ABSTRACT

Encephalitis is the inflammation of the brain parenchyma accompanied by mental or behavioral neurological dysfunction, sensory or motor deficits, speech or movement disorders, and seizure. Encephalitis is an acute, life-threatening emergency that requires prompt recognition and a systematic approach for appropriate management. Human herpes virus (HHV-7) is one of the causative agents of encephalitis. In this report, a three years and six months old girl admitted to the hospital with the complaints of fever, cough, gushing vomiting, and altered consciousness, with fever, neck stiffness and blurred consciousness in her physical examination, and positive HHV-7 DNA polymerase chain reaction (PCR) in the cerebrospinal fluid (CSF) was presented. The CSF biochemistry of the patient was normal, and lymphocytic pleocytosis was detected in the CSF. Electroencephalography of the case revealed a cerebral dysfunction and hyperexcitability due to background activity abnormalities, and a cytotoxic transient lesion of the splenium in cranial magnetic resonance imaging. A 14-day foscarnet treatment was given to the patient after she progressed under empirical acyclovir treatment and HHV-7 was found to be the causative agent in the CSF. The patient was cured with the treatment and was followed up on an outpatient basis without any sequelae. In general, HHV-7 is estimated to be a common cause of pediatric acute encephalitis cases. It has been observed in the literature that almost all of the HHV-7-associated encephalitis cases occur after the age of six years, suggesting that HHV-7 causes neurological disease in children as a late infection. This case was three years and six months old and it was thought that she had encephalitis during primary infection. With this case report, we contributed to the literature by presenting a case of encephalitis in an immunocompetent pediatric patient with a transient splenial lesion associated with HHV-7, which progressed with empirical acyclovir treatment and responded to foscarnet treatment.

Keywords: HHV-7; encephalitis; child.

GİRİŞ

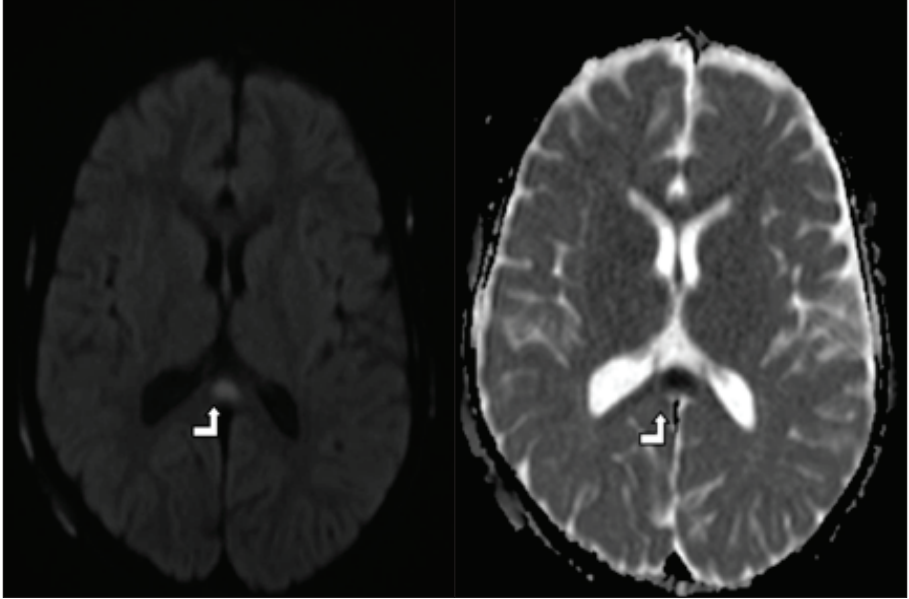
Ensefalit, mental ya da davranışla ilişkili nörolojik işlev bozukluğu, duyuusal ya da motor defisitler, konuşma veya hareket bozuklukları ve nöbetin eşlik ettiği beyin parenkiminin enflamasyonudur¹. Ensefalitlerin en yaygın nedeni viral enfeksiyonlardır. İnsan herpes virüs (HHV-7) ensefalite neden olan bir etkidir. HHV-7, ikozahedral nükleokapsid ve viral glikoproteinler içeren, konakçı hücre zarından türetilen bir zarftan oluşan lineer çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Primer HHV-7 enfeksiyonu genellikle çocukluk çağında görülmekte ve sıklıkla asemptomatik seyretmektedir. İmmün sağlam konakta çoğunlukla roseola infantum başta olmak üzere HHV-7 enfeksiyonu febril konvülsiyona yol açabilir¹. Primer enfeksiyon sırasında nadiren de olsa ensefalite ve yetişkinlerde flask paraliziyeye neden olabilir. Akut enfeksiyon sırasında viral DNA, polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] yöntemi ile vücut sıvılarında saptanabilir. Viremik fazdan sonra virüs SSS, deri ve tükürük bezi epitel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli vücut bölgelelerinde ve hücre tiplerinde latent kalabilmektedir².

İnsan herpes virüs (HHV-7) ensefalite neden olan bir etkidir. İmmün sistemi sağlam bir çocuk hastada progresif seyreden HHV-7 ensefaliti oldukça nadir görülmesi sebebiyle önem taşımaktadır. Bu raporda, bağışıklığı yeterli bir çocuk hastada ampirik asiklovir tedavisi ile progresif seyreden, foskarnet tedavisine yanıt veren, HHV-7 ile ilişkili geçici

splenia lezyonu bulunan ensefalit olgusunu sunarak literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Üç yaş altı aylık kız hasta; ateş, öksürük, kusma, bilinç değişikliği nedeni ile hastaneye sevk edildi. Üç gündür 38.5°C'ye ulaşan ateşi ve fıskırır tarzda kusması olduğu, bir hafta önce öksürük, burun akıntısı yakınması nedeni ile dış merkeze başvurduğu ve herhangi bir ilaç kullanmadığı öğrenildi. Uyku hali ve uygunsuz davranışları olması üzerine hastaneye başvuran olguda santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonundan şüphelenildi. Hastanın bilinen bir kronik hastalığı olmayıp, ilaç kullanım öyküsü, uyuşturucu ya da toksik madde alım öyküsü yoktu. Daha önce benzer yakınması ve nöbeti olmamıştı. Soy geçmişinde anne-baba sağ-sağlıklı, 10 yaşında bir kız kardeşi olup ailede herhangi bir tıbbi hastalık geçmişi yoktu. Hastanın vital bulgularında ateş 38.3°C, nabız 100/dk, arteriyel kan basıncı 95/65 mmHg olup oda havasında oksijen saturasyonu %96 idi. Fizik muayenesinde orofarinks hiperemik, servikal 0.5 x 0.5 cm'lik lenfadenomegalisi mevcut olup döküntüsü yoktu. Dinlemekle akciğer sesleri doğal, kardiyovasküler sistemde patolojik ses yoktu. Nörolojik muayenesinde Glasgow koma skalası 12/15 idi. Hastada anlamsız konuşma, ajitasyonlar mevcut olup fokal defisit görülmedi. Meningeal irritasyon bulgularından sadece ense sertliği mevcuttu. Pupiller izokorik, ışık ve kornea refleksleri alınıyordu. Derin tendon refleksleri canlıydı, patolojik refleks saptanmadı. Tetkiklerinde; beyaz küre sayısı 6700/mm³ (%64 polimorfonükleer lökosit, %21 lenfosit), mutlak nötrofil sayısı 3940/mm³, lenfosit 1300/mm³, C-reaktif protein 2.6 mg/dl, ALT 30 UI/l, AST 50 UI/l idi. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) normal olarak sonuçlandı. SSS enfeksiyonu şüphesi ile yapılan lomber ponksiyonda; beyin omurilik sıvısında (BOS) glukoz seviyesi 47 mg/dl (eş zamanlı serum glukozu 90 mg/dl), total protein 12 mg/dl, lenfositik pleositoz (10 hücre/mm³) saptandı. Çocuk nörolojiye danışılarak elektroensefalografi (EEG) çekildi, zemin aktivitesi anormallikleri nedeni ile serebral bir disfonksiyon halinin varlığı, ayrıca hipereksitabilite ile uyumlu olarak bildirildi. Serebral difüzyon manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) korpus kallozum spleniumunda aksiyel planda en geniş yerinde yaklaşık 9 x 4.5 mm boyutunda, ovoid konfigürasyonlu difüzyon kısıtlanması saptandı (Şekil 1, 2). Splenium sitotoksik geçici lezyonu ile uyumlu olarak değerlendirildi. Kollarda kasılma şeklinde nöbeti olan hasta-ya levetriasetam tedavisi başlandı. HSV-1/2 ensefalit şüphesi nedeniyle çocuk enfeksiyon servisine yatırılarak ampirik asiklovir tedavisi başlandı. BOS'ta, nükleik asit amplifikasyon testlerinden kalitatif multipleks PCR yöntemi EZ1 ile ekstrakte edilip Bosphore® CNS Panel Kiti (PCR cihazı Montania 4896) ile bakılan enterovirüs, adenovirüs, CMV, EBV, HSV 1-2-6, VZV, parechovirus, parvovirüs B19 negatif ve HHV-7 pozitif saptandı. Serolojik incelemelerde; insan immün yetmezlik virüsü (HIV) 1-2, hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), CMV negatif saptandı. HHV-7, viremi açısından serum örneğinde çalışılmadı. Koronavirüs hastalığı-2019 [Coronavirus disease-2019 (COVID-19)] için bakılan SARS-CoV-2 antikorları negatif saptandı. Olgunun immünglobülin seviyesi yaşına uygun, CD4⁺ ve CD8⁺ hücre sayımı normal olarak sonuçlandı. Asiklovir tedavisine devam edilen hastanın izlem sırasında davranış değişikliği, bilinç bozukluğunda artış ve huzursuzluk gözlemlendi. Kontrol



Şekil 1 ve 2. Ok ile belirtilen beyin MRG ile korpus kallozum spleniumunda aksiyel planda en geniş yerinde yaklaşık 9 x 4.5 mm boyutunda, ovoid konfigürasyonlu difüzyon kısıtlanması görüntüsü.

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

EEG'sinde sağ hemisferin ön-orta kesimlerinden kaynaklanan keskin dalga paterni izlenmesi üzerine subakut sklerozan panensefalit (SSPE), otoimmün limbik ensefalit ayırıcı tanıda düşünülerek kan ve BOS örneklerinde kızamık IgG antikorları ve BOS otoantikörleri çalışıldı. EEG'de burst supresyon gözlenmemesi üzerine SSPE'den uzaklaşıldı. Paraneoplastik sendrom açısından kontrastlı kranial MRG çekildi, daha önce izlenen korpus kallozum spleniumunda geçici lezyonun tamamen kaybolduğu ve herhangi bir kontrast tutulumu olmadığı saptandı. Metabolik, mitokondriyal hastalıklar açısından tandem mass ve idrar organik asitleri çalışıldı. Olguya 2 gr/kg intravenöz immünglobülin (IVIG), mitokondriyal vitamin kokteyli başlandı. Ajitasyon, deliryum tablosunda olan hastaya ağızdan haloperidol tedavisi başlandı. HHV-7 ensefaliti tanısı ile takip edilen ve asiklovir tedavisi altında hastalığında progresyon gözlenen hastaya foskarnet tedavisi başlandı. Hastanın BOS kızamık antikor ve serum/BOS kızamık IgG indeksi negatif, BOS otoimmün, limbik ensefalit paneli negatif, tandem mass ve idrar organik asit taraması normal saptandı. Olguya 21 gün asiklovir, 14 gün foskarnet tedavileri verildi. Olgu, tedavi bitiminde klinik ve nörolojik bulguları düzelerek şifa ile taburcu edildi. Hastanın herhangi bir sekeli olmadan poliklinik takiplerine devam edilmektedir.

TARTIŞMA

Ensefalit akut, yaşamı tehdit eden acil bir durum olup hızlı tanıma ve uygun yönetim için sistematik bir yaklaşım gerekir. En yaygın neden viral enfeksiyonlardır. Viral etkeni saptamak zor olmakla birlikte, PCR tekniği kullanılarak viral ve diğer etkenlerin tanımlan-

ması giderek artmaktadır. HHV-7, ensefalite neden olan bir etkindir. Yapılan bir çalışmada nörolojik belirtiler ile başvuran immün sistemi sağlam bir çocuk olguda BOS'ta HHV-7 DNA pozitif saptanarak HHV-7 ensefaliti tanısı konulmuştur³. Viral ensefalitlerdeki belirti ve bulgular etiyolojik ajana göre değişiklik gösterirler. Meningial iritasyon, baş ağrısı, bulantı-kusma, ateş, fotofobi, bilinç değişiklikleri, fokal nörolojik bulgular ve nöbetler görülebilir. Marsiglia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada⁴ baş ağrısı, kusma, konvülsiyon ile başvuran immün sistemi sağlam dört çocukta HHV-6, birinde ise HHV-7 BOS'ta saptanarak SSS enfeksiyonu tanısı konmuştur. HSV-1 ve HHV-6'nın fulminan ensefalite neden olduğu iyi bilinmektedir. Schwartz ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir kohort çalışmasında⁵ akut nörolojik hastalıkları olan yaklaşık 3000 çocuk hastanın 57'sinde serum HHV-7 PCR pozitifliği ve olguların yedisinde BOS'ta HHV-7 saptanarak ensefalit tanısı konulduğu tespit edilmiştir. Genel olarak HHV-7'nin pediyatrik akut ensefalit olgularının en sık etkenlerinden biri olduğu tahmin edilmektedir⁶. HHV-7 ilişkili ensefalit olgularının neredeyse tamamının altı yaşından sonra meydana geldiği görülmüş olup bu da HHV-7'nin geç enfeksiyon olarak çocuklarda nörolojik hastalığa neden olduğunu düşündürmektedir. Olguda serum HHV-7 antikor düzeyi çalışılmamış olmakla birlikte akut enfeksiyon kliniği ile başvurusu ve altı yaşından küçük olması nedeniyle primer HHV-7 enfeksiyonu düşünülmüştür.

Olgu, MRG bulgusu olarak korpus kallozum spleniumunda geçici lezyonun gösterilmesi nedeniyle de önem taşımaktadır. Literatürde korpus kallozum spleniumunda geçici lezyon etiyolojisinde yer alan viral etkenler arasında rotavirüs, HSV, adenovirüs, coxsackie virüs, echovirüs, kabakulak, influenza A/B, parainfluenza, EBV, CMV, HHV 6-7, VZV, parvovirüs B-19, enterovirüs, hepatit A virüs ve rubella virüsü görülmektedir⁷. Çoğunluğunu influenza oluşturmakla beraber COVID-19 etkeni olan şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 [severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)] ile ilişkili geçici splenial lezyon da bildirilmiştir⁸. Olgu HHV-7 ile ilişkili korpus kallozum spleniumunda geçici lezyonun gösterilmesi nedeniyle de dikkat çekmektedir.

HHV-7'ye bağlı SSS enfeksiyonunda klinik tecrübeler kısıtlı olmakla birlikte tedavisiz iyileşen olgular da bulunmaktadır. Asiklovirin HHV-7'ye karşı in vitro etkinliği olmamasına rağmen, kısıtlı olgularda kullanımında klinik iyileşmeden bahseden çalışmalar mevcuttur. Bu olguda da BOS bulgularında görülen lenfosit yönünde hücre artışı, normal glukoz oranı nedeniyle viral ensefalit etkenlerinden HSV-1 virüsü düşünülerek ampirik olarak asiklovir tedavisine başlanmıştır. Asiklovir tedavisine klinik yanıt gözlenmeyen olguda BOS'ta etken olarak HHV-7 DNA saptandıktan sonra hastanın tedavisine foskarnet eklenmiştir. Gansiklovir ve foskarnet, HHV-7 BOS enfeksiyonu için iki ana tedavi seçeneğidir⁹. Yapılan bir çalışmada gansiklovirin klinik iyileşme sağlamadığı ve BOS'ta HHV-7 DNA replikasyonunu kontrol etmede başarısız olduğu; foskarnetin ise hem klinik iyileşme sağladığı hem de BOS'ta replikasyonu kontrol altına aldığı bildirilmiştir. Bu nedenle ciddi HHV-7 ensefalitlerinde foskarnetin birinci tedavi seçeneği olabileceği belirtilmektedir⁹. Literatürde kombine antiviral ve steroid tedavisi ile iyi yanıt alınan olgular bulunsa da bu konuda veriler kısıtlıdır¹⁰. Olguya 21 gün asiklovir ve 14 gün foskarnet tedavileri verilmiş,

steroid tedavisi verilmemiştir. Tedavi sonrası şifa ile taburcu olup poliklinik kontrolleri sürmektedir.

Sonuç olarak bu olgu sunumu ile, başışıklığı yeterli bir çocuk hastada ampirik asiklovir tedavisi ile progresif seyreden, 14 günlük foskarnet tedavisine yanıt veren, HHV-7 ile ilişkili geçici splenial lezyonu bulunan ensefalit olgusunu sunarak literatüre katkıda bulunulmuştur.

Aydınlatılmış Onam

Bu çalışma için hastanın ebeveynlerinden aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Mullins TB, Krishnamurthy K. Roseola Infantum. In: StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448190/> (Accessed date: 12.06.2022).
2. Skuja S, Svirskis S, Murovska M. Human herpesvirus-6 and -7 in the brain microenvironment of persons with neurological pathology and healthy people. *Int J Mol Sci* 2021; 22(5): 2364. <https://doi.org/10.3390/ijms22052364>
3. Fay AJ, Noetzel MJ, Mar SS. Pediatric hemorrhagic brainstem encephalitis associated with HHV-7 infection. *Pediatr Neurol* 2015; 53(6): 523-6. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.016>
4. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Stroschio G, Impollonia D, Arena S, et al. Human herpesviruses-6 and -7 encephalitis in immunocompetent infants: Are they really so uncommon? *J Biol Regul Homeost Agents* 2016; 30(4): 1131-6.
5. Schwartz KL, Richardson SE, Ward KN, Donaldson C, MacGregor D, Banwell B, et al. Delayed prizmaya HHV-7 infection and neurologic disease. *Pediatrics* 2014; 133(6): 1541-7. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3344>
6. Takasawa K, Nakagawa R, Takishima S, Moriyama K, Watanabe K, Kiyohara K, et al. Cause of acute encephalitis/encephalopathy in Japanese children diagnosed by a rapid and comprehensive virological detection system and differences in their clinical presentations. *Brain Dev* 2018; 40(2): 107-15. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.07.014>
7. Shi BC, Li J, Jiang JW, Li MX, Zhang J, Shang XL. Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion secondary to encephalitis complicated by hyponatremia: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(47): 17982. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000017982>
8. Hayashi M, Sahashi Y, Baba Y, Okura H, Shimohata T. COVID-19-associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *J Neurol Sci* 2020; 415: 116941. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116941>
9. Ongrádi J, Ablashi DV, Yoshikawa T, Stercz B, Ogata M. Roseolovirus-associated encephalitis in immunocompetent and immunocompromised individuals. *J Neurovirol* 1842017; 23(1): 1-19. <https://doi.org/10.1007/s13365-016-0473-0>
10. Riva N, Franconi I, Meschiari M, Franceschini E, Puzolante C, Cuomo G, et al. Acute human herpes virus 7 (HHV-7) encephalitis in an immunocompetent adult patient: A case report and review of literature. *Infection* 1892017; 45(3): 385-8. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1014-3>