

# İmmün Sağlam Bireyde HHV-7 İlişkili Geçici Splenial Lezyon ile Birlikte Hafif Ensefalit/Ensefalopati (MERS), Olgu Sunumu ve Literatür Taraması

Mild Encephalitis/Encephalopathy With a Reversible Splenial Lesion (MERS) Associated With HHV-7 in a Immunocompetent Adult, A Case Report and Literature Review

© Burcu Çalışkan Demirkıran, © Aysun Yalçı, © Mine Filiz, © Cumhuri Artuk, © Cemal Bulut, © İsmail Yaşar Avcı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

## Öz

Bilinen kronik hastalığı olmayan 26 yaşında erkek hasta ateş, baş ağrısı ve diplopi şikayetleri ile hastaneye başvurdu. Nörolojik muayenesi doğaldı ve meningeal irritasyon bulgusu yoktu. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) korpus kallozum splenial bölgede hafif geçici sitotoksik lezyon (MERS-tip 1) görüldü. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde mononükleer pleositoz, artmış protein düzeyi ve insan herpes virüs-7 (HHV-7) DNA pozitifliği tespit edildi. BOS bulguları ile HSV-1 ensefalitine yönelik ampirik başlanan asiklovir tedavisi almaktayken klinik iyileşme gözlemlendi. Bu olguyu, immün sağlam bireyde hafif geçici splenial lezyon ile seyreden HHV-7 ensefaliti olgusu olduğu için sunmaya değer bulduk.

**Anahtar Kelimeler:** Human Herpesvirus 7, Ensefalit, Korpus Kallozum

## Abstract

A 26-year-old male without any chronic disease was admitted to the hospital with fever, headache and diplopia. Neurological examination was normal and there were no signs and symptoms of meningeal irritation. On brain magnetic resonance imaging (MRI), a mild transient cytotoxic lesion (MERS-type 1) was observed in the splenial region of the corpus callosum. Mononuclear pleocytosis, increased protein level and HHV-7 DNA positivity were detected in the cerebrospinal fluid (CSF) examination. Clinical improvement was observed while receiving empirical acyclovir treatment for HSV-1 encephalitis with CSF findings. We found this case worth presenting because there was an HHV-7 encephalitis case with mild transient splenial lesion in an immunocompetent individual.

**Key Words:** Human Herpesvirus 7, Encephalitis, Corpus Callosum

## Giriş

Hafif ensefalopati/ensefalite bağlı geçici splenial lezyon (MERS), geçici hafif ensefalopati ve korpus kallozum spleniumda geçici lezyonun manyetik rezonans görüntüsünden (MRG) oluşan klinik radyolojik bir sendromdur (1). İnfluenza virüs (A ve B), kabakulak, Epstein-Barr virüs (EBV), Herpes Simpleks virüsü (HSV), Parvovirüs B19, sitomegalovirüs (CMV), Dengue virüs,

Adenovirüs, Rotavirüs MERS'e neden olabilen viral etiyolojik ajanlar arasındadır. Çoğunlukla viral etiyolojilere rastlansa da bakteriyel etken olarak *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* de düşünülmelidir (2). Serebral sıtma geçiren 55 yaşında bir erkek hastada da MERS rapor edilmiştir (3).

HHV-7 lineer, çift iplikli DNA'ya sahip olup CMV ve HHV-6 ile birlikte Beta-Herpesvirüs alt familyasına aittir. Erişkinlerin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Burcu Çalışkan Demirkıran

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 546 534 90 91 E-posta: drburcucaliskan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9525-0122

Geliş Tarihi/Received: 19.03.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 11.05.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



%95'ten fazlası seropozitifdir (4). Primer HHV-7 enfeksiyonu genellikle çocukluk çağında geçirilmekte olup çoğunlukla asemptomatik ya da Roseola infantum kliniği ile seyretmektedir ve beyin dokusunda yaşam boyu latent kalmaktadır (4). Postmortem beyin dokusu incelemelerinde ensefalopati kliniği olanlarda daha yüksek oranda olsa da normal bireylerin beyin dokusunda da HHV-7 DNA'sının saptandığını belirten çalışmalar mevcuttur (5). İmmün yetmezlik durumunda olası reaktivasyonlar olabilmektedir (4). Menenjit, ensefalit, serebellit, miyelit gibi nörolojik komplikasyonlar çoğunlukla çocukluk döneminde ya da immün yetmezlikli bireylerde görülmektedir (6). Bu makalede immün sağlam erişkin bireyde geçici splenial lezyonla seyreden HHV-7 ensefaliti olgusu ile birlikte literatür taraması yaptık.

## Olgu Sunumu

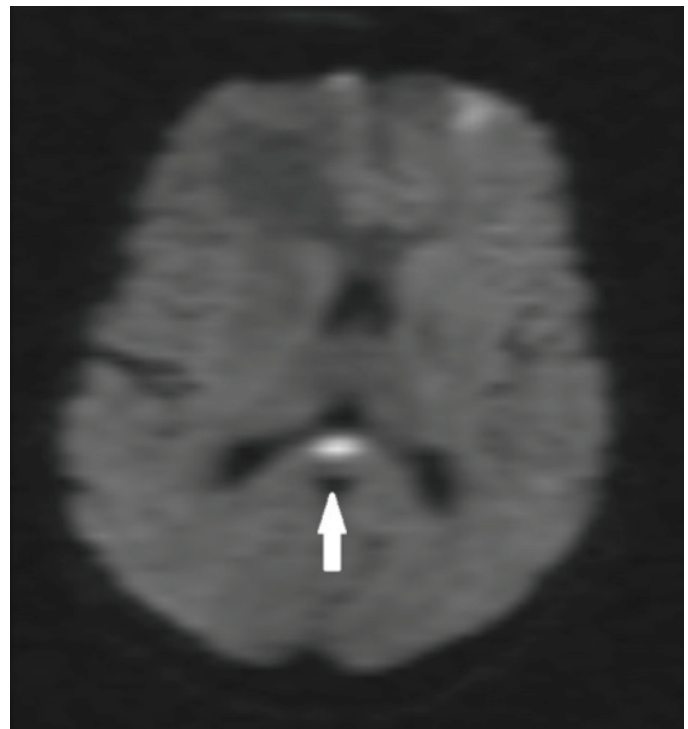
Bilinen kronik hastalığı olmayan 26 yaşında erkek hasta, 10 gündür ateş, baş ağrısı ve son iki gündür mevcut olan diplopi şikayeti ile hastaneye başvurdu. Başvurusunda bilinç açık, oryante, koopere ve Glasgow koma skoru 15 idi. Ateş 38,2 °C; nabız 92 atım/dakika, arteriyel kan basıncı 128/74 mmHg, oda havasında  $spO_2$  %97 idi. Nörolojik muayenesi doğal, göz hareketleri her yöne serbest, meningeal irritasyon bulgusu yoktu. Laboratuvar bulguları; beyaz kan hücresi 6700 hücre/ $\mu$ L (%59 Nötrofil ve %28,3 Lenfosit hakimiyeti), C-reaktif protein 0,68 mg/L, sedim 5 mm/saat, alanin aminotransferaz 17 U/L, aspartat aminotransferaz 36 U/L idi. Ancak semptomları açıklayacak bir patoloji tespit edilememesi nedeniyle hastaya lomber ponksiyon (LP) yapıldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde 185 hücre/ $mm^3$  (%75 lenfosit, %25 nötrofil hakimiyeti) izlendi. BOS glukoz 34,2 mg/dL, eş zamanlı kan şekeri 95 mg/dL, BOS protein 174,55 mg/dL idi. Hastaya BOS bulguları ile ampirik seftriakson 2x2 gr ve asiklovir 3x750 mg intravenöz tedavi başlandı. Tedavinin dördüncü gününde ateş yanıtı alındı. Alınan iki set kan kültüründe ve BOS kültüründe bakteri izole edilmedi. Seftriakson tedavisi onuncu günde kesildi. BOS aside rezistan bakteri ve tüberküloz polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) negatif sonuçlandı. HBV, HCV, HIV, sfiliz serolojik testleri negatif sonuçlandı. BOS, idrar ve serumda çalışılan Batı Nil virüsü PZR negatif sonuçlandı. Tedavinin dokuzuncu gününde kontrol LP yapıldı. BOS hücre 260/ $mm^3$  (%100 lenfosit hakimiyeti), BOS glukoz 50 mg/dL, eş zamanlı kan şekeri 102 mg/dL, BOS protein 127 mg/dL olarak sonuçlandı. İkinci kez yapılan LP'de santral sinir sistemi enfeksiyonlarına yönelik multipleks PZR tetkiki (Real-time polimeraz zincir reaksiyonu HHV7 ELITE MIX-ELITECH GROUP®) çalışıldı ve HSV-1, HSV-2, CMV, enterovirüs, Cocksackie virüs, HHV-6 negatif sonuçlanırken HHV-7 DNA pozitif sonuçlandı. Kanda HHV-7 DNA negatif sonuçlandı. Tedavinin onuncu gününde çekilen elektroensefalografi (EEG) normal olarak değerlendirildi. Asiklovir tedavisi on dört güne

tamamlandı. Hastane başvurusunda ve tedavisinin altıncı gününde çekilen MRG'de korpus kallozum spleniumda fokal T2 sinyal artışı ve difüzyon kısıtlılığı izlenmekle birlikte kontrast tutulumu izlenmedi (Resim 1-4). Hastanın diplopi ve baş ağrısı şikayeti tedavinin yedinci gününde geçti. Bir ay sonra kontrol MRG'de lezyon görülmedi.

## Tartışma

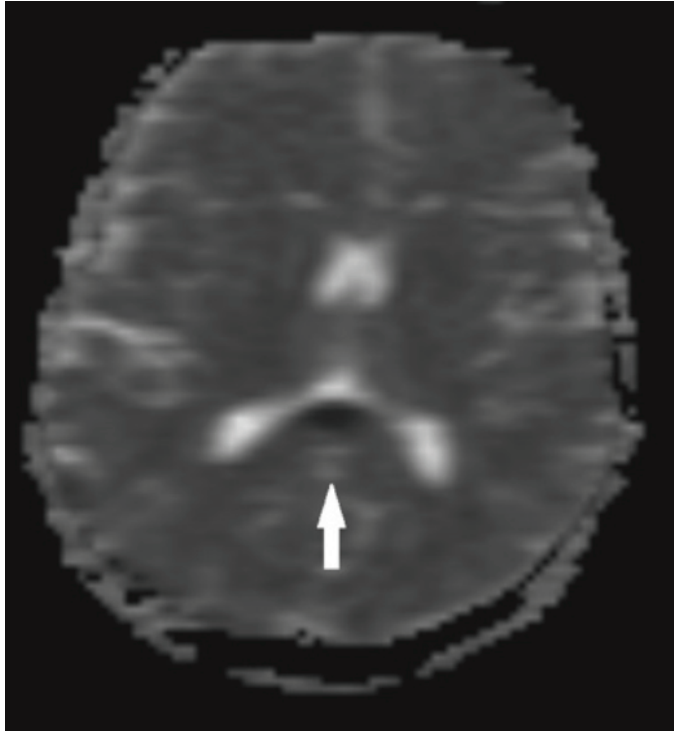
Olgumuz immün sağlam erişkin hastada HHV-7 ensefaliti olması nedeniyle önem taşımaktadır. Literatürde HHV-7 ensefaliti sıklıkla çocuk hastalarda ya da immün yetmezlikli bireylerde görülmektedir. İmmün sağlam bireyde viral reaktivasyon birkaç olguda raporlanmıştır (7). Primer HHV-7 enfeksiyonu genellikle çocukluk çağında görülmekte ve sıklıkla asemptomatik seyretmektedir. Çoğunlukla Roseola infantum olmak üzere çeşitli klinik seyirler ile de karşımıza çıkabilmektedir (4). Primer enfeksiyondan sonra virüs santral sinir sisteminde latent kalmakta ve nörolojik komplikasyonu olmayan bireylerde de beyin dokusunda HHV-7 DNA saptanabilmektedir (5). Bu olguda laboratuvarımızda antikor ve avidite testleri bulunmadığından primer enfeksiyon, geç primer enfeksiyon ya da reaktivasyon ayırıcı tanısı her ne kadar yapılamasa da yetişkin bireylerin %95'ten fazlasının seropozitif olduğu bilinmesinden dolayı reaktivasyon olarak düşünülebilir (8).

Olgumuz geçici splenial lezyon ile birliktelik gösteren Türkiye'deki ilk HHV-7 ensefaliti olgusu olması nedeniyle de önem taşımaktadır. MERS, geçici hafif ensefalopati ve korpus



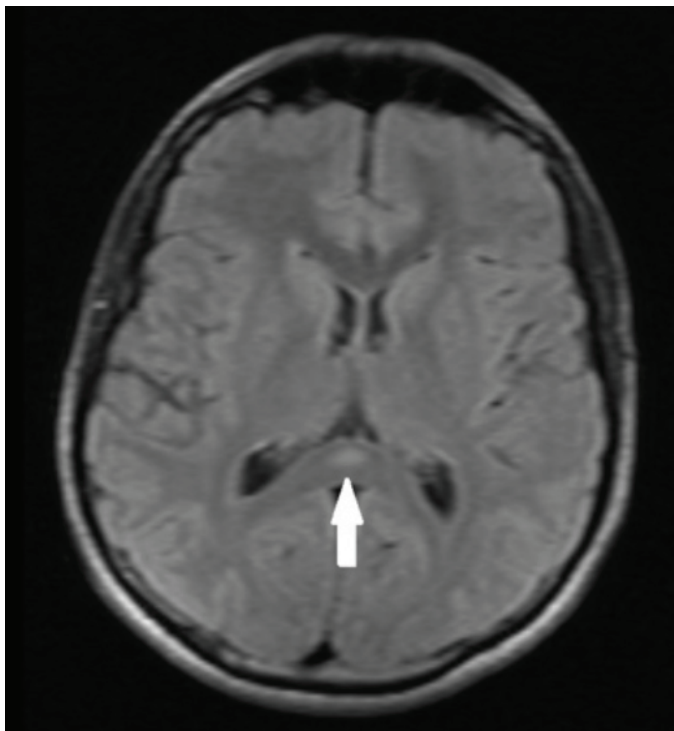
**Resim 1:** Difüzyon ağırlıklı görüntülerde korpus kallozum spleniumda parlama görülmekte (ok)

kallozum spleniumda geçici lezyonun MRG'sinden oluşan kliniko radyolojik bir sendromdur ve ilk olarak Tada ve ark. (1) tarafından tanımlanmıştır. Neredeyse tüm MERS hastalarında



**Resim 2:** ADC serilerinde hipointens karşılığı izlenmekte olup difüzyon kısıtlılığı mevcuttur (ok)

ADC: Görünen difüzyon katsayısı



**Resim 3:** FLAIR görüntülerde bu alanda fokal hiperintensite mevcuttur (ok)

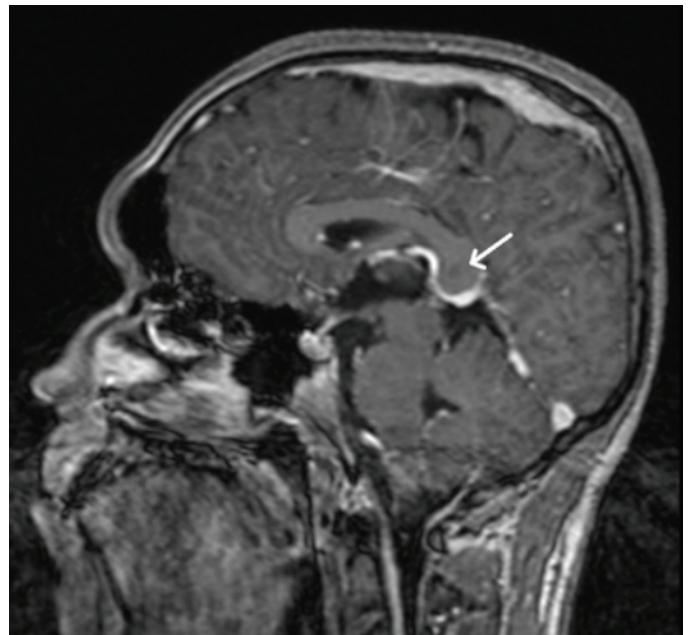
akut periyodda MRG'de T2-ağırlıklı görüntülemeye hafif hiperintens, T1-ağırlıklı görüntülemeye izointens hipointens arası ve kontrast tutulumu olmaksızın azalmış difüzyon gösteren geçici splenial lezyon bulunmaktadır (1).

MERS olgularının çoğu çocuk hastalarda bildirilmiştir ve erişkin olgu sayısı oldukça nadirdir. MERS hastalarının Japonya başta olmak üzere büyük kısmının Asya ülkelerinden olması ve iki kız kardeşle bildirilen MERS olgusu, altta yatan bir genetik yatkınlığı da düşündürmektedir (9,10).

Türkiye'den bildirilen olgular incelendiğinde toplam 17 MERS hastasından çoğunluğunu çocuk hastalar oluşturmaktadır (11-15). Etkene yönelik bir hastada *Amanita phalloides* intoksikasyonu, bir hastada *S. pneumoniae* bakteriyemisi, 5 hastada boğaz sürüntüsünde influenza A virüsü, muhtemel etken olarak da bir hastada *E.coli*'ye bağlı üriner sistem enfeksiyonu ve bir hastada da rotavirüse bağlı gastroenterit gösterilmiştir.

MERS, tip 1 ve 2 olarak sınıflandırılmaktadır. Tip 1 MERS daha yaygın görülmektedir (16). Tip 1 MERS sadece korpus kallozum spleniumda sınırlı iken tip 2 beyaz cehver alanına da yayılım göstermektedir. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte intramiyel ödem, aksonal hasar, hiponatremi, oksidatif stres gibi çeşitli hipotezler mevcuttur (1,11). Bazı çalışmalarda BOS'ta artan IL-6 düzeyinin gösterilmesi, patofizyolojide immünolojik cevabın da rol oynadığını desteklemektedir (17).

MERS hastalarında genellikle hafif bir hiponatremi görülebilir (17). Bizim hastamızda da hastane başvurusunda sodyum 133 mmol/L idi. Hiponatremi splenial lezyon gelişiminde zorunlu olmasa da modülatör olarak öne sürülebilir.



**Resim 4:** T1 sagittal kesit kontrastlı görüntülerde korpus kallozum spleniumda kontrastlanmayan hipodens alan mevcuttur (ok)

MERS etiyolojisinde viral etkenler arasında literatürde rotavirüs, HSV, adenovirüs, Coxsackie virüs, echovirüs, kabakulak, influenza A/B, parainfluenza, CMV, Dengue virüs, respiratuvar sinsitiyal virüs, HHV 6-7, Parvovirüs B-19, Enterovirüs, EBV, hepatit A virüsü, Varisella zoster virüs, Rubella, Japon Ensefalit virüsü ve Chikugunya virüs görülmektedir (17). Çoğunluğunu influenza oluşturmaktadır. Son olarak Koronavirüs hastalığı-2019 ilişkili geçici splenial lezyon da bildirilmiştir (18). Bakteriyel etkenler arasında da *Salmonella*, *E. coli*, *Lejionella*, *Mycoplasma S. pneumoniae*, *Listeria* gösterilmiştir (9,14,15). Yine bir çalışmada da paraziter etken olarak *Plasmodium falciparum* bildirilmiştir (3). MERS ayırıcı tanısında enfeksiyöz nedenler dışında iskemi, multipl skleroz, lenfoma, Kawasaki hastalığı, antiepileptik ilaç kullanımı, akut disemine ensafalomyelit ve posterior reversible ensafalomyelit de bulunmaktadır (9,15).

Bir çalışmada MERS hastalarının üçte birinde anormal EEG bulguları gösterilse de MERS'e özgü spesifik bir EEG bulgusu yoktur ve hastalarda normal EEG izlenebilir (17). Bizim hastamızda da EEG normal olarak değerlendirildi.

Hoshino ve ark.'nın (19) belirlediği MERS tanı kriterleri; ateş sonrası bir hafta içinde nöropsikiyatrik semptom varlığı, çoğunlukla semptom başlangıcından sonraki on gün içinde olmak üzere sekelsiz iyileşme, korpus kallozum spleniumda yüksek sinyal intensitesi, tüm korpus kallozum tutulumu ve simetrik beyaz cevher tutulumu olabilmesi, lezyonun bir hafta içinde kaybolmasıdır. Hastamız, bir ay sonra kontrol MR'de lezyon kaybolması gösterilmesiyle birlikte diğer tanı kriterlerini karşılamaktaydı.

MERS'in radyolojik görüntüsü büyük çoğunlukla bir ya da birkaç hafta içinde kaybolduğu söylense de bir çalışmada beş aya kadar sebat eden lezyon bildirilmiştir (20). MERS, ciddi klinik semptomlar ile kendini gösterse de henüz belirgin bir sekel bildirilmemiştir. Olguların neredeyse tamamı bir ay içinde sekelsiz iyileşme göstermektedir. Özellikle MERS tip 2 olgularında nadir de olsa sekel bildirilmiştir (21).

HHV-7'ye bağlı santral sinir sistemi 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 (7). Hastamızda da BOS bulgularında görülen lenfosit yönünde hücre artışı, normal glukoz oranı nedeniyle viral ensefalit etkenlerinden HSV-1 virüsü düşünülerek ampirik başlanan asiklovir, klinik iyileşme görülmesi üzerine HHV-7 DNA pozitif saptandıktan sonra da devam edilmiştir. Diğer tedavi seçenekleri olarak gansiklovir ve foskarnet sayılabilir. 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 (7). Bu nedenle ciddi HHV-7 ensefalitlerinde foskarnetin birinci tedavi seçeneği olabileceği belirtilmektedir (7). Literatürde kombine antiviral ve steroid tedavisine iyi cevap verdiğine dair yayınlar bulunmakla birlikte veriler kısıtlıdır (17).

## Sonuç

Olgumuz immün sağlam bireyde fokal nörolojik klinik ve radyografide geçici splenial lezyon ile seyreden HHV-7 ensefaliti olması nedeniyle önem taşımaktadır. MERS, ensefalit kliniği ile karışımıza çıkan MRG'de geçici splenial lezyon ile karakterize kliniko radyolojik bir sendromdur. Etiyolojik açıdan çeşitli enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenler mevcuttur. Klinik olarak ayırımı önemli olmakla birlikte prognozun iyi seyirli olması, hastaların neredeyse tamamının sekelsiz iyileşmesi avantaj sağlamaktadır.

## Etik

**Hasta Onayı:** Hasta onayı alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulunun dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Dizayn: B.Ç.D., A.Y., M.F., C.A., C.B., İ.Y.A., Literatür Arama: B.Ç.D., A.Y., M.F., C.A., C.B., İ.Y.A. Yazan: B.Ç.D.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology*. 2004;63:1854-1858.
2. Tusciano A, Zoppo M, Canavese C, et al. Transient blindness associated with mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS): a case report and review of literature. *Ital J Pediatr*. 2020;46:152.
3. Mawatari M, Kobayashi T, Yamamoto S, et al. Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion due to plasmodium falciparum malaria: a case report. *Trop Med Health*. 2018;46:1-4.
4. Caselli E, Di Luca D. Molecular biology and clinical associations of Roseoloviruses human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7. *New Microbiol*. 2007;30:173-187.
5. Chapenko S, Roga S, Skuja S, et al. Detection frequency of human herpesviruses-6A, -6B, and -7 genomic sequences in central nervous system DNA samples from post-mortem individuals with unspecified encephalopathy. *J Neurovirol*. 2016;22:488-497.
6. Aburakawa Y, Katayama T, Saito T, et al. Limbic Encephalitis Associated with Human Herpesvirus-7 (HHV-7) in an Immunocompetent Adult: The First Reported Case in Japan. *Intern Med*. 2017;56:1919-1923.
7. Riva N, Franconi I, Meschiari M, et al. Acute human herpes virus 7 (HHV-7) encephalitis in an immunocompetent adult patient: a case report and review of literature. *Infection*. 2017;45:385-388.
8. Wyatt LS, Rodriguez WJ, Balachandran N, et al. Human herpesvirus 7: antigenic properties and prevalence in children and adults. *J Virol*. 1991;65:6260-6265.

9. Yuan J, Yang S, Wang S, et al. Mild encephalitis/encephalopathy with reversible splenial lesion (MERS) in adults-a case report and literature review. *BMC Neurol.* 2017;17:103.
10. Imamura T, Takanashi Jİ, Yasug J, et al. Sisters with clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)-like features; familial MERS? *J Neurol Sci.* 2010;290:153-156.
11. Tascilar N, Aydemir H, Emre U, et al. Unusual combination of reversible splenial lesion and meningitis-retention syndrome in aseptic meningomyelitis. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64:932-7.
12. Tascilar N, Aydemir H, Emre U, et al. Unusual combination of reversible splenial lesion and meningitis-retention syndrome in aseptic meningomyelitis. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64:932-937.
13. Degirmenci E, Degirmenci T, Cetin EN, et al. Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) in a patient presenting with papilledema. *Acta Neurol Belg.* 2015;115:153-155.
14. Avcu G, Kilinc MA, Eraslan C, et al. Mild encephalitis/encephalopathy with reversible spleniallesion (MERS) associated with Streptococcus pneumoniae Bacteraemia. *J Infect Public Health.* 2017;10:479-482.
15. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Tayfun C, et al. Transient splenial lesion of the corpus callosum in clinically mild influenza-associated encephalitis/encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1983-1986.
16. Yıldız AE, Maraş Genç H, Gürkaş E, et al. Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion in children. *Diagn Interv Radiol.* 2018;24:108-112.
17. Shi BC, Li J, Jiang JW, et al. Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion secondary to encephalitis complicated by hyponatremia: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e17982.
18. Hayashi M, Sahashi Y, Baba Y, et al. COVID-19-associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *J Neurol Sci.* 2020;415:116941.
19. Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev.* 2012;34:337-343.
20. Hashimoto Y, Takanashi J, Kaiho K, et al. A splenial lesion with transiently reduced diffusion in clinically mild encephalitis is not always reversible: A case report. *Brain Dev.* 2009;31:710-712.
21. Ueda N, Minami S, Akimoto M. Mycoplasma pneumoniae-associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion: report of two pediatric cases and a comprehensive literature review. *BMC Infect Dis* 2016;16:671.