

Thalassemia Major'lu Bîr Hastada Varicella Zoster Aseptik Menenjit

ASEPTIC MENINGITIS ASSOCIATED WITH HERPES ZOSTER
IN A CHILD WITH THALASSEMIA MAJOR

Yrd.Doc.Dr.Ayhan Gazi KALAYCI, Doç.Dr.Davut ALBAYRAK,
Yrd.Doç.Dr.İsmail İŞLEK, Prof.Dr.Nuran GÜRSES

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, SAMSUN

ÖZET

Herpes zoster genellikle yaşlılarda ve immun direnci bozuk olan kişilerde görülmektedir. Herpes zoster enfeksiyonu olan hastalarda aynı anda santral sinir sistemi enfeksiyonu görülme insidansı bilinmemektedir. İmmun direnci zayıf olan hastalarda ise bu oran %5'den azdır. Hemolitik anemili hastalarda herpes zoster ve buna bağlı ansefalit veya aseptik menenjit görülme sıklığı konusunda çalışma yoktur. Talassemili bir hasta, herpes zoster enfeksiyonu sırasında aseptik menenjit oluşması nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ansefalit, Herpes zoster, Talassemi

T Klin Pediatri 1994, 3:126-128

SUMMARY

Herpes zoster usually occurs in elderly or immunocompromised patients. The true incidence of concurrent central nervous system infection in individuals with cutaneous signs of varicella zoster virus reactivation is unknown. Symptomatic zoster-related encephalitis probably occurs in less than 5% of immunocompromised patients with cutaneous zoster. In patients with hemolytic anemia zoster-related encephalitis or aseptic meningitis is not reported. We report a case of thalassemia major associated with zoster-related aseptic meningitis.

Key Words: Encephalitis, Herpes zoster, Thalassemia

Anatolian J Pediatr 1994 3:126-128

Varicella-zoster virusu (VZV), varicella (chicken-pox) ve herpes zoster (shingles) enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Primer enfeksiyondan sonra virus dorsal kök ganglionlarında yerleşir. Latent virus aktive olunca herpes zoster enfeksiyonu meydana gelir. Primer veya reaktif olmuş VZV enfeksiyonları normal çocuklarda genellikle komplikasyonsuz olarak seyreder. Hücrel immun sistemi bozuk olan kişilerde ise hastalığın mortalité ve morbiditesi yüksektir. VZV virus enfeksiyonlarına bağlı nörolojik komplikasyonlar hücrel immunitesi bozuk kişilerde iyi tanımlanmış olmasına karşın hemolitik anemili hastalarda bildirilmemiştir. Bu nedenle iki yıl önce splenektomi yapılan talassemia majorlu bir hastada VZV enfeksiyonunu takiben gelişen aseptik menenjit olgusunu sunduk ve literatürü gözden geçirdik (1,2,3).

Geliş Tarihi: 24.10.1994

Kabul Tarihi: 30.1.1995

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr.Ayhan Gazi KALAYCI
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
55139 SAMSUN

VAKA SUNUMU

Onaltı yaşında erkek çocuk, dört gün önce göğsünün sağ tarafında başlayıp ve koltuk altına yayılan ağrı ve iki gün önce de aynı bölgede içleri su dolu lezyonların ortaya çıkması nedeniyle hastanemize başvurdu. Hasta bir yaşında iken talassemia major tanısı almış ve iki yıl önce splenektomi yapılmıştı. Anne ve babası talassemia taşıyıcısı olan hastanın iki kardeşi sağ ve sıhhatli idi. Öyküsünde varicella geçirme öyküsü yoktu. Vital bulguları normal, cilt ve mukozalar anemik ve skleralar ikterikti. Tonsillalar hipertrofik, burun kökü çökük, frontal ve zigomatik kemikler belirgindi. Maksillalar ve üst dişler öne doğru çıkıktı. Mezokardiak odakta, 2/6 şiddetinde ve koltuk altına yayılmayan sistolik üfürüm vardı. Karın cildinde splenektomiye ait insizyon skarı mevcuttu. Karaciğer midklavikuler hatta kot kenarında 11-12 cm orta sertlikte, üzeri düzgün ve ağrısız olarak palpe edildi. Göğsün sağ tarafında Ts dermatomuna uyan bölgede eritemli maküler ve papülo-veziküler döküntüler saptandı. Hastanın laboratuvar incelenmesinde, Hb 8.5 gr/dL, Htc %34, lökosit 95.000/mm³ (normoblastlar dahil), PY: %1132 normoblast, %28 PNL, %62 lenfosit, %6 monosit, %4 eozinofil, trombo-

Tablo 1. Olgumuza ait BOS bulguları

	Protein mg/dL	Glukoz mg/dL	Klor mEq/L	Latex	Gram boya	Hücre /mm ³
15.10.93	77	61	117	—	—	700 lenfosit, 300 PNL
19.10.93	30	71	134	—	—	40 lenfosit
25.10.93	32	66	123	—	—	—

sitler bol ve kümeli, eritrositler hipokrom mikrositerdi. BUN 19 mg/dL, kreatinin 1.2 mg/dL, glukoz 74 mg/dL, Na 143 mEq/L, K 5.4 mEq/L, T.Bil/D.Bil 2.5/0.9 mg/dL, ALT 62 U/L, AST 79 U/L, GGT 84 U/L. T.Prot/Alb 8.5/4.1 g/dL idi. Boğaz kültüründe normal boğaz florası üredi, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve idrar kültüründe üreme yoktu. Serumda anti-HIV negatif (ELISA ile), BOS'da, anti-HSV tip 1 IgM negatif, anti-HSV tip 1 IgG ve anti-VZV IgM pozitif (IFA-immun floresan antikor yöntemi ile). Farklı zamanlarda yapılan lomber ponksiyon sonuçları Tablo 1 'de gösterildi.

Eritemli makül şeklinde başlayan ve sonra veziküle dönüşen lezyonlar giderek arttı. Lezyon bölgesinde şiddetli kaşıntı ve ağrısı olan hastaya parasetamol 60 mg/kg/gün dört dozda, diphenhydramine (Benadryl) 4 mg/kg/gün dört dozda oral başlandı. Yatışının dördüncü günü baş ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleri olan hastanın muayenesinde ense sertliği saptandı. Yapılan lomber ponksiyonda. BOS'da protein artışı ve lenfosit hakimiyeti ile birlikte olan pleositoz tesbit edildi. Hastanın şuuru açıktı ve bilinç değişikliği yoktu. EEG ve BT normaldi. Tedavide, acyclovir (10 mg/kg dozunda sekiz saat arayla) ve olası bir bakteriyel menenjitte karşı seftriakson (100 mg/kg/gün iki dozda) intravenöz olarak başlandı. Klinik olarak hastanın şuurunda bozulma olmadı. Kusma kesildi, baş ağrısı giderek azaldı. Kan ve BOS kültürlerinde üreme olmayınca tedavinin beşinci gününde seftriakson tedavisi sonlandırıldı. Cilt lezyonları düzelmeye başladı ve ağrı hissi azaldı. Yapılan kontrol ponksiyonlarda BOS bulgularının düzeldiği görüldü. Tedavinin onuncu gününde acyclovir tedavisi kesildi. Cilt lezyonları tamamen kayboldu ve hasta yatışının 15. gününde taburcu edildi. 10 gün ve bir ay sonraki kontrollerinde hastanın muayenesi normaldi.

TARTIŞMA

VZV enfeksiyonunda meningoensefalit görülme sıklığı tam olarak bilinmemekle beraber ensefalit gibi nörolojik komplikasyon oranının normal hastalarda %0.1-0.75, immun direnci bozuk olan hastalarda ise %5'den daha az olduğu bildirilmiştir (4). VZV enfeksiyonunda ensefalit gelişmesi genellikle deri lezyonlarının görülmesinden sonraki iki hafta içinde (ortalama 9 gün sonra) olmaktadır (3,5).

Varicella zoster ensefaliti tanısı için en önemli bulgular konfüzyon ve deliriumdan komaya kadar değişebilen bilinç bozukluğu ve cilt lezyonlarıdır.

Başlangıçta sıklıkla hafif ateş vardır. Baş ağrısı, ense sertliği ve ataksi görülebilir. Olguların %25'inde kranial sinir felci veya alt ve üst ekstremitelerde paralizisi, %10'unda ise konvülsiyon vardır (3,5,6). Ensefalit, VZV enfeksiyonlarına bağlı bir komplikasyon olarak bildirilmesine karşın aseptik menenjit rapor edilmemiştir. Olgumuzda baş ağrısı ve kusma şikayetleri, deri lezyonlarından altı gün sonra ortaya çıkmıştı ve hastada bilinç değişikliği yoktu. Muayenede ense sertliği ve diğer meningeal irritasyon bulguları pozitif.

VZV ensefalitinde, hastaların %40'ında BOS'da tipik olarak mononükleer hücre pleositozu ve protein artışı görülür (7). BOS glukozu hastaların %10'unda düşüktür (3). Santral sinir sistemi belirtileri olmayan VZV enfeksiyonlu hastaların %38'inde BOS'ta lenfositik pleositoz gösterilmiştir (2,4). Bu durum, nörolojik bulguları olmayan hastalarda bile santral sinir sisteminin herhangi bir yerinde asemptomatik enflamasyonun olabileceğini göstermektedir (7).

Zoster ensefalitinin laboratuvar olarak gösterilmesi ve BOS'tan virusu izole etmek oldukça zordur. Ancak viral membran antijenlerine karşı gelişen antikorlar BOS'da gösterilebilmektedir (7). Olgumuzda da BOS anti-VZV IgM antikorları pozitif bulunmuştur. Her ne kadar santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda varicella zoster virusu ile herpès simplex virusu arasında çapraz reaksiyon görülebilirse de hastanın ensefalit tablosunun herpès simplex ensefaliti kadar ağır olmaması (8) ve tipik zona lezyonlarının birlikte olması nedeniyle hastamızın zoster ensefaliti olduğu düşünülmüştür. Varicella zoster ensefalitinde beyin tomografisi genellikle normaldir. EEG, çoğunlukla yaygın olarak yavaş dalga aktivitesi gösterir (3). Olgumuzda ise beyin tomografisi ve EEG normal olarak bulunmuştur.

VZV ensefalitinde mortalite oranı %25 olarak bildirilmekle beraber ölümün nedeni genellikle altta yatan hastalığa bağlıdır. Yaşayan hastaların büyük bir çoğunluğu tam olarak düzeltmektedir (3,6).

İnsanların %10-20'si yaşamları boyunca bir kez VZV enfeksiyonu geçirmektedir. VZV'nin latent durumda kalmasını sağlayan faktörler organizmanın lokal defansı ve hücrel immünitedir (9). Humoral immuniteni VZV enfeksiyonunda veya reaktivasyonunda etkili olmadığı bildirilmiştir (10). Diğer önemli faktör ise yaştır. Yaş ilerledikçe enfeksiyonun görülme riski artmaktadır (11,12).

Lenfoma, lösemi, immunosupresif tedavi, organ transplantasyonu ve HIV enfeksiyonu VZV enfeksiyon riskini önemli ölçüde artırmaktadır (3,13-15). Kanseri bir hastada VZV enfeksiyonunun görülmesi hemen daima malignansinin ilerlediğini gösterir. Fakat başka hiçbir klinik bulgusu olmayan kişilerde VZV enfeksiyonunun görülmesi gizli bir malign hastalığın olabileceğini ve araştırılması gerektiğini göstermez (15). HIV enfeksiyonlarında klinik olarak ilk belirti VZV enfeksiyonu olabileceği için HIV enfeksiyon riski taşıyan bireylerde bu enfeksiyon görüldüğünde bir kan tetkiki yapılması önerilmektedir (16). Yakın zamanda geçirilmiş operasyon veya radyoterapi gibi durumlar da lezyon bölgesinde enfeksiyon atağını provake edebilmektedir (4).

VZV enfeksiyonuna bağlı aseptik menenjit komplikasyonu gelişen hastamızın aynı zamanda hemolitik anemi nedeniyle splenektomili olması ve devamlı kan transfüzyonu alıyor olması, bize kanla geçme olasılığı olan ve hücrel immun yetmezliğe neden olabilen enfeksiyonları düşündürdü. Bu nedenle, daha ağır nörolojik komplikasyonları önlemek için hastamıza antiviral tedavi vermeyi uygun gördük. Hastamızın hücrel immunitesini araştırmak için yapabildiğimiz total lenfosit sayısı (7600), PPD testi (5 mm) ve E-rozet testi normal olarak değerlendirildi. Anti-HIV testi negatif bulundu. Buna göre, ansefalit gibi ağır komplikasyonların daha çok hücrel immunitesi bozuk hastalarda görülmesi ve olgumuzda aseptik menenjit tablosunun hızla düzelmesi, VZV enfeksiyonlarına bağlı komplikasyonların immun sistem' normal olan hastalarda daha benign seyrettiğini düşündürmektedir.

Thalassemia major (Cooley anemisi), beta-thalassemia'nin homozigot şeklidir. Klinik belirtileri genellikle yaşamın ikinci 6 ayında başlayan ağır, ilerleyici hemolitik bir anemidir. Takibinde, 3-4 hafta aralarla tekrarlanan transfüzyonlarla hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin üstünde tutulabilecek şekilde eritrosit transfüzyonu verilir. Hipersplenizm gelişen olgularda splenektomi yararlı olmaktadır. Dalak özellikle dolaşımdaki antikorların olmadığı durumlarda bakterilerin eliminasyonu için önemli bir rol oynamaktadır. Splenektomiden sonra haemophilus influenza tip b ve neisseriae meningitidis (%25), çeşitli pneumococcus serotipleri (%6) ve escherichia coli, staphylococcus ve streptococcus gibi etkenlerin neden olduğu bakteriyel enfeksiyonlarda artış görülmektedir (17). Thalassemia'da hücrel immunité ile ilgili çalışmalar yoktur. Hemolitik anemide ve splenektomili hastalarda VZV gibi viral enfeksiyonların ve komplikasyonlarının görülme sıklığı konusunda da çalışmalara rastlanmıştır. Ancak hemofili hastalarda yapılan bir çalışmada, hastalarda görülen VZV enfeksiyon oranı AIDS riskine sahip popülasyondaki enfeksiyon oranıyla benzer bulunmuştur (18). VZV enfeksiyonu ve buna bağlı gelişen nörolojik komplikasyonlar daha çok hücrel immunitesi bozuk olanlarda görülüyorsa da hemolitik anemisi olan ve sık transfüzyon yapılan hastalarda görülme oranları konusunda yapılacak çalışmalar bu konunun aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Straus SE. Varicella-zoster virus infections: biology, natural history, treatment, and prevention (NIH Conference). *Ann Int Med* 1988; 108:221-37.
2. Appelbaum E, Kreps SI, Sunshine A. Herpes zoster encephalitis. *Am J Med* 1962; 32:25-31.
3. Hirschmann JV. Herpes zoster. *Seminars in Neurology* 1992;12(4):322-8.
4. Mazur MH, Dolin R. Herpes zoster at the NIH: a 20 year experience. *Am J Med* 1978; 65:738-44.
5. Arvin AM. Clinical manifestations of varicella and herpes zoster and the immune response to varicella-zoster virus. In: Hyman RW, ed. *Natural history of varicella-zoster virus*. Boca Raton, FL: CRC Press 1987; 67-130.
6. Jemsek J, Greenberg SB, Taber L, Harvey D, et al. Herpes zoster associated encephalitis: clinicopathologic report of 12 cases and review of the literature. *Medicine* 1983; 62:81-97.
7. Gershon A, Steinberg S, Greenberg S, Taber L. Varicella-zoster-associated encephalitis: detection of specific antibody in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1980; 12:764-7.
8. Kohl S. Herpes simplex virus encephalitis in children. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35:465-83.
9. Peterslund NA. Herpes zoster associated encephalitis: Clinical findings and acyclovir treatment. *Scand J Infect Dis* 1988;20:583-92.
10. Brunell PA, Gershon AA, Uduman SA, Steinberg S. Varicella zoster immunoglobulins during varicella, latency, and zoster. *J Infect Dis* 1975; 132:49-54.
11. Ragozzine MW, Melton U III, Kurland LT, Chu CP, et al. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine* 1982; 61:310-6.
12. Burke BL, Steel RW, Beard OW, Wood JS, et al. Immune responses to varicella-zoster in the aged. *Arch Intern Med* 1982; 142:291-3.
13. Wilson A, Sharp M, Koropchak CM, Ting SF, et al. Subclinical varicella-zoster virus viremia, herpes zoster, and T lymphocyte immunity to varicella-zoster viral antigens after bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1992; 165:119-26.
14. Arvin AM, Pollard RB, Rasmussen LE, Merigan TC. Cellular and humoral immunity in the pathogenesis of recurrent herpes viral infections in patients with lymphoma. *J Clin Invest* 1980; 68:869-78.
15. Ragozzine MW, Melton U III, Kurland LT, Chu CP, et al. Risk of cancer after herpes zoster: a population-based study. *N Engl J Med* 1982; 307:393-7.
16. Melbye M, Grossman RJ, Goedert JJ, et al. Risk of AIDS after herpes zoster. *Lancet* 1987; 1:728-31.
17. Pearson HA. The spleen and disturbances of spleen function. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993:1069-71.
18. Verroust F, Lemay D, Laurian Y. High frequency of herpes zoster in young hemophiliacs. *N Engl J Med* 1987; 15:166-7.