

## GİRİŞ

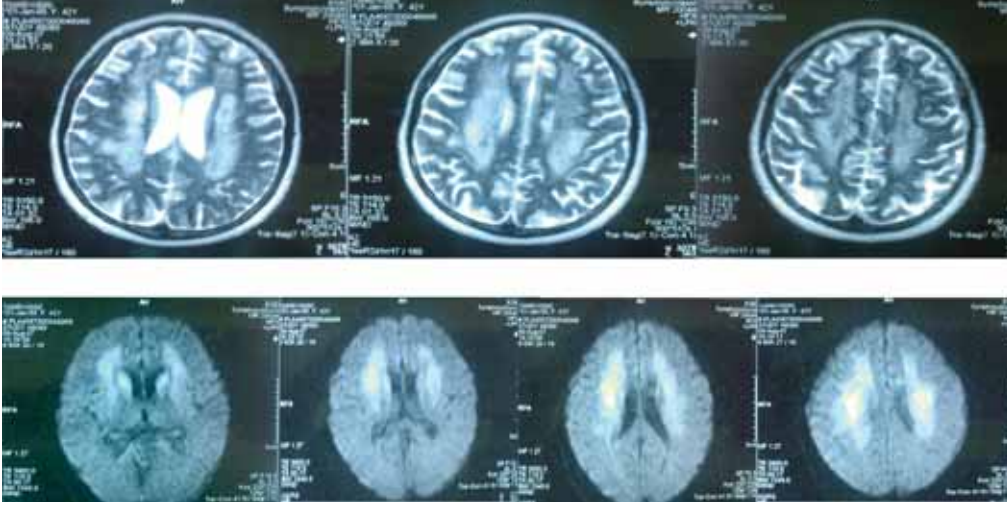
Akut nekrotizan hemorajik lökoensefalit, ender görülen beyaz cevherin demiyelinizasyon ve fibrinoid nekrozu ile karakterize bir hastalıdır.<sup>1</sup> Klinik olarak, ani ve şiddetli ortaya çıkan başağrısı, ateş yüksekliği, konfüzyon, laterji ve komaya uzanan bilinç değişikliği, hemiparazi, nöbet geçirme gibi bulgular izlenebilmektedir.<sup>1-5</sup> Etyolojide sıklıkla viral ajanlar suçlanmakta ise de patogenez fatal immunolojik yanıt olarak tanımlanmaktadır.<sup>1-6</sup> Patolojik olarak lezyonlar fibrinoid nekroz, demiyelinizasyon ve ödem paterni içermektedir.<sup>2,3,7</sup> Intrakranial tutulum sıklıkla asimetrik, periventriküler, gri cevherin korunduğu yaygın beyaz cevher etkilenmesi şeklindedir.<sup>5</sup> Bu yazıda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Yoğun Bakım ünitesinde izlenen, akut nekrotizan hemorajik lökoensefalit tanılı bir olgu ender görülmesi, beyin biyopsisi ile tanısının konması ve kortikosteroid tedaviye yanıt vermesi nedeni ile sunulmakta ve literatür eşliğinde tartışılmaktadır.

## OLGU

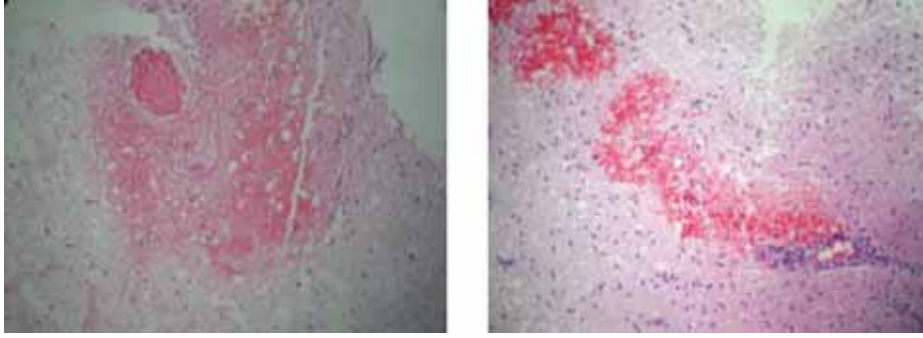
42 yaşında kadın olgu akut otitis media tanısı ile oral 1 gr/gün Ampisilin-Sulbaktam antibiyoterapisi almakta iken bir hafta sonra gelişen kısa süreli bilinç değişikliği, konuşmada peltekleşme ve dengesizlik yakınmaları nedeniyle acil servisimize başvurdu. Olgunun nörolojik bakışında bilincinin açık olduğu, konuşmasının dizartrik olmakla birlikte yöneliminin tam olduğu gözlemlendi. Sağda dismetri, disdiadokinezi ve diz topuk testinde bozukluk saptandı. Belirgin parezisi olmayan hastanın Babinski refleksi bilateral pozitif bulundu. Hasta bu bulgularla kliniğimizin yoğun bakım ünitesine kabul edildi. İzleminin ilk 24 saatinde hızla klinik kötüleşme göstererek bilinci kapandı, ağrılı uyarı ile lokalize etmeye başladı. Taşbebek göz hareketleri ve kornea refleksleri bilateral pozitif tespit edildi ancak kan gazlarının bozulması nedeniyle mekanik ventilatör desteğine alındı. Hastaya lomber poksiyon yapıldı ve açılış basıncı normal bulundu. Beyin omurilik sıvısı (BOS) biyokimyasal bakışı normal sınırlarda idi (protein 23.7 mg/dl, glukoz 94 mg/dl, eş zamanlı kan glukozu 150 mg/dl,) ve BOS direkt bakışında hücre saptanmadı. Etyolojiye yönelik BOS serolojik (CMV DNA PCR, HSV 1+2 DNA, JC virus DNA, EBV DNA), sitolojik ve bakteriyolojik bakışında etken tespit bulunamadı. Kranial manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG) T1, flair, difüzyon ağırlıklı görüntülerde, bilateral, yaygın, periventriküler hiperintens lezyonlar saptandı (Şekil 1). Kontrastlı kranial görüntülemelerde ise patolojik kontrastlaşma tespit edilmedi. Yapılan açık beyin biyopsisi kesitlerinde hemoraji alanları ve perikapiller lenfositik infiltrasyon tespit edilerek akut nekrotizan hemorajik lökoensefalit tanısı konuldu (Şekil 2). Olguya 10 gün süreli uygulanan yüksek doz metil prednizolon tedavisi (1 gr/ gün) sonrasında klinik ve radyolojik olarak gerileme tespit edildi. Hasta mekanik ventilatörden ayrılarak spontan solunuma başladı, önce ağrılı, daha sonra sözel uyarılarla uyandırılmaya başlandı. İzleminin üçüncü ayında sağ üst ekstremitede başlayıp sekonder jeneralize olan nöbet geçirdi. Valproik asit infüzyonu (20 mg/kg) ile nöbetler kontrol altına alınarak idame tedavisi

Levitasetam 1000 mg/gün olarak düzenlendi. Nöbet kontrolü sağlandı. EEG'de her iki sentroparietooksipital iktal aktivite saptandı. Tedavi

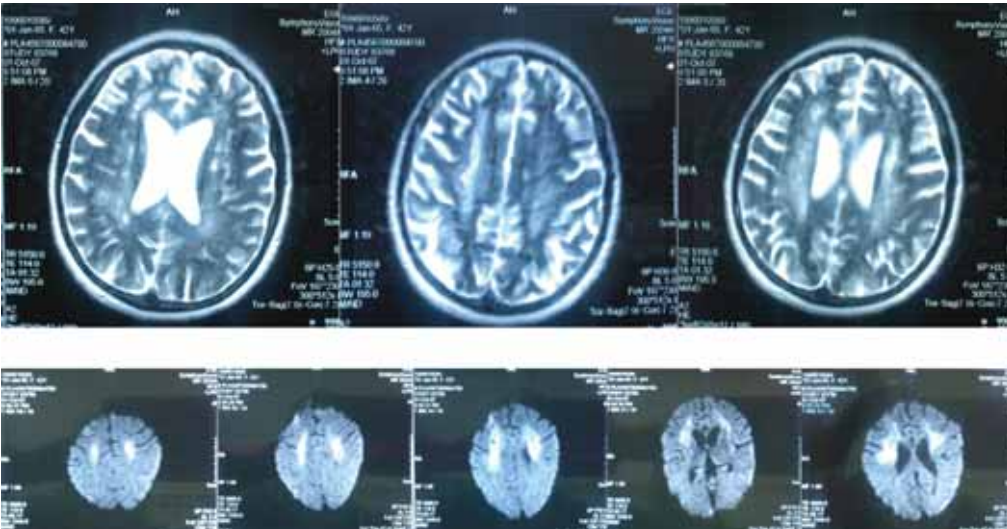
altında iken bir hafta sonra tekrarlanan kranial MRG'de mevcut lezyonlarda belirgin gerileme gözlemlendi (Şekil 3). Bu dönemdeki nörolojik bakışında



**Şekil 1.** T1, diffüzyon ağırlıklı kranial MRG görüntülerinde yaygın, simetrik, bilateral, periventriküler, beyaz cevherde hiperintens lezyonlar görülmektedir.



**Şekil 2.** Beyin biyopsisi materyalinde hemotoksilen-eozin boyama yöntemi ile tespit edilmiş hemorajik alan ve perikapiller lenfosit infiltrasyonu görülmektedir.



**Şekil 3.** T1, diffüzyon ağırlıklı kranial MRG görüntülerinde, bilateral, simetrik, periventriküler, beyaz cevherde hiperintens lezyonlarda belirgin gerileme görülmektedir.

sözel uyaranla gözlerini açan ve gözleriyle koopere olabilen hasta quadriparezisi nedeniyle rehabilite edilmek üzere Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniğine nakledilerek taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Akut nekrotizan hemorajik lökoensefalit ender görülen santral sinir sisteminin demiyelinizasyonu ve fibrinoid nekrozu ile karakterize bir hastalıdır.<sup>1</sup> Hastalık sıklıkla yirmi, kırk yaşlarında genç erişkinlerde görülmektedir. Klinik bulgular çoğunlukla sıradan bir üst solunum yolu enfeksiyonundan birkaç hafta sonraki dönemde ortaya çıkmaktadır. Olguların bir kısmında viral üst solunum yolu enfeksiyonu öncül bulgu iken bir kısım olguda ise birkaç gün süren prodrom dönem tespit edilebilmektedir. Bunun yanı sıra; viral pnömoniler, Epstein Barr Virus enfeksiyonu, Herpes Simpleks Virüs (HSV), kızamık, suçiçeği, influenza, mikoplazma enfeksiyonu, tüberküloz suçlanan enfeksiyon ajanlarıdır.<sup>1-5</sup> Ancak ender olarak toksoid aşılama takiben görülebilmektedir.<sup>6</sup> Patogenez esas olarak fatal immunolojik etkilenmedir. Olgumuzda bakteriyel üst solunum yolu enfeksiyonundan bir hafta sonra bilinç değişikliği gelişmiş ve takip eden günlerde belirgin nörolojik klinik kötüleşme tespit edilmiştir. Olgularda santral sinir sisteminin beyaz cevherinin diffüz ve masif nekrozu semptomlara neden olmaktadır. Klinik bulgular; ateş yüksekliği, ense sertliği, meninks iritasyonu bulguları, konfüzyon ve letarji, ilerleyici motor ve duyu kayıpları, hiperaktif ve patolojik refleksler, çeşitli karakterlerde istemsiz hareketler, nöbet geçirme gibi semptomlarla karakterizedir. Semptomların ortaya çıkışından kısa bir süre sonra sıklıkla herniasyon nedeni olmak üzere çeşitli komplikasyonlar sonucu olgular kaybedilebilmektedir.<sup>2-5</sup> Olgumuzda belirgin bilinç değişikliği, motor güç kaybı, pozitif patolojik refleksler, serebellar testlerde pozitiflik tespit edilmiş olup takip eden süreçte ise nöbet geçirme izlenmiştir.

Hastalık patofizyolojik olarak yaygın demiyelinizasyon, fibrinoid nekroz ve diffüz beyin ödemi ile karakterizedir. Mikroskopik olarak patolojik alanda

tespit edilen antijen antikor kompleksleri, proinflamatuvar sitokinlerin varlığı ve bir kısım olguda gösterilebilmiş myelin basic protein varlığı asıl patogenezin fatal immun yanıt olduğunu düşündürmektedir.<sup>2,3,7</sup> Olgularda rutin periferik kan biyokimyasal tetkiklerinde ılımlı lökositoz ve sedimentasyon yüksekliği tespit edilebilir. BOS açılış basıncı yüksekliği, protein yüksekliği tespit edilebilirken BOS glukoz düzeyi normal sınırlardadır. Genel olarak olguların BOS bakısında hiçbir enfeksiyon etkeni ya da toksin saptanamamaktadır, ancak klinik ortaya çıktıktan haftalar sonra pleositoz (sıklıkla polimorfonükleer lökosit) tespit edilebilmektedir. Olgumuzun rutin biyokimyasal bakısında lökositoz ( $13.000/mm^3$ ) ve sedimentasyon yüksekliği (40/sa) tespit edildi. BOS biyokimyasal bakısı normal sınırlarda idi, direkt bakıda pleositoz saptanamamış ve BOS serolojik, sitolojik ve bakteriyolojik bakılarında hiçbir etken izole edilememiştir. Radyolojik olarak kranial MRG, BT'den daha sensitiftir. Olgularda asıl etkilenen alan sentrum semioaledir ve etkilenme genellikle asimetriktir. Serebellar pedinküller ve spinal kordda etkilenme tespit edilebilirken gri cevher, U fibrilleri ve bazal ganglionlar korunmaktadır.<sup>8</sup> Radyolojik olarak tariflenen bu alanlarda T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensite, difüzyon ağırlıklı görüntülerde hipo-hiperintensite ve bazı olgularda gyral kontrast tutulumu tespit edilebilmektedir.<sup>1,5</sup> Olgumuzun kranial görüntülemelerinde T1, flair, difüzyon ağırlıklı kesitlerde bilateral, yaygın, periventriküler hiperintens lezyonlar tespit edilmiş, kontrastlı kesitlerde patolojik kontrast tutulumu tespit edilmemiştir. Olgumuza uygulanan yüksek doz steroid, antiödem tedavi sonrasında bu patolojik radyolojik görünümde belirgin gerileme göstermiştir. Olgular yüksek mortalite nedeni ile kısa sürede kaybedilmekte ve tanı postmortem otopsi ile konulabilmektedir. İncelenen kesitlerde diffüz ödem, yaygın demiyelinizasyon alanları ve fibrinoid nekroz görülür. Perivenüler inflamasyon, lenfosit infiltrasyonu, mikroglyal odaklar, anjiopatik değişiklikler tespit edilebilmektedir. Olgumuzun beyin biyopsisinde de hemoraji alanları ile perikapiller lenfosit infiltrasyonu tespit edilmiş ve

tanı patolojik olarak konmuştur. Olgularda EEG'de yüksek oranda anormal ve diffüz yavaşlama tespit edilebilir.<sup>1,5</sup> Olgumuzun takipleri sırasında üçüncü ayda sekonder jeneralize olan fokal motor nöbetler gözlenmiş ve EEG'de yaygın bilateral anormal iktal aktivite saptanmıştır. Olgumuzun antiepileptik tedavi ile nöbetleri kontrol altına alınmıştır.

Ayırıcı tanılar arasında; akut dissemine ensefalomyelit, akut nekrotizan ensefalit, bakteriyel menenjitler, HSV ensefaliti, toksik spongiform ensefalopati, subakut lökoensefalit düşünülmelidir.<sup>1,9</sup> Kesin tanı beyin biyopsisi ile konmaktadır. Olgumuzda klinik, radyolojik ve laboratuvar olarak bu tanılar dışlanmıştır ve tanı beyin biyopsisi ile patolojik olarak konulmuştur.

Hastalığın patogenezinde suçlanan immunolojik yanıt nedeni ile tedavide yüksek doz steroid ya da ACTH kullanılmaktadır. Plazmaferez ya da intravenöz immunglobulin kullanıldığını belirten raporlar olmasına karşın, plazmaferez mikoplazma pnömonisi gibi enfeksiyonlar sonrası gelişen durumlarda daha efektiftir. Olgularda beyin ödemeine yönelik olarak hipertonic solüsyonlar kullanılmaktadır.<sup>9,10</sup> Olguların büyük çoğunluğu uygulanan immunsüpresif tedaviye rağmen nörolojik semptomlar geliştikten sonraki ilk haftalarda kaybedilmektedir. Hayatta kalan olgularda multipl nörolojik defisit, nöbet geçirme, psikiyatrik bozukluklar, mental kusurlar görülebilmektedir.<sup>9</sup> Çok az sayıdaki olguda tama yakın düzleme tanımlanmıştır.<sup>1,4</sup> Taburculuk öncesi normal uyku uyanıklık döngüsü olan, sözel uyarılarla gözlerini açarak çevreyi izleyebilen ve yakınları ile duygusal iletişim kurabilen ancak quadriparetik olan hastamızın tekrarlanan kranial görüntülemelerinde radyolojik olarak da lezyonlarda belirgin gerileme gösterilmiştir.

Bu olgu otit media enfeksiyonunu takiben başlangıçta çok hızlı progresyonla komaya girip mekanik ventilatör desteğine alınan ve beyin biyopsisi ile patolojik tanı olarak daha sonra yüksek doz metil prednizolon tedavisine yanıt veren, ender

görülen akut nekrotizan hemorajik lökoensefalit olgusu olması nedeniyle sunulmuştur. Literatürde genellikle fatal seyrettiği bildirilen ve oldukça ender görülen akut nekrotizan hemorajik lökoensefalitte erken tanı ve yüksek doz metilprednizolon tedavisinin yaşam kurtarıcı olabileceği akılda tutulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Geerts Y, Dehaene I, Lammens M. Acute hemorrhagic leukoencephalitis. *Acta Neurol Belg* 1991;91:201-11.
2. Lander H. Acute Hemorrhagic leuco-encephalitis. *Aust Ann Med* 1958;7:55-68.
3. Gogus S, Yalaz K, Koçak N. Acute hemorrhagic leukoencephalitis. *Turk J Pediatr* 1991;33(1):49-54.
4. Leake JA, Billman GF, Nespeca MP, et al. Pediatric Acute hemorrhagic Leukoencephalitis report of a surviving patient and review. *Clin Infect Dis* 2002;34(5):699-703.
5. Byers RK. Acute hemorrhagic leukoencephalitis: report of three cases and review of the literature. *Pediatrics* 1975;56:727-35.
6. Hurst EW. Acute hemorrhagic leukoencephalitis: a previously undefined entity. *Med J Aust* 1991;2:1-6.
7. Vartanian TK. Weekly clinicopathological exercises-fever and an altered mental state. *N Engl J Med* 1999;3:56-59.
8. Ghosh N, DeLuca CG, Esiri MM. Evidence of axonal damage in human acute demyelinating diseases. *J Neurol Sci* 2004;222(1-2):29-34.
9. Seales D, Greer M. Acute hemorrhagic leukoencephalitis. A successful recovery. *Arch Neurol* 1991;48:1086-8.
10. Kanter DS, Horensky D, Sperling RA, et al. Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 1995;45:824-7.