



# ATEŞ ve ENFEKSİYONLA TETİKLENEN ENSEFALOPATİLER

ARZU YILMAZ



3/05/2025

26. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi  
Antalya



# GİRİŞ ve TANIM

- Akut ensefalopati, akut olarak gelişen ve bilinç bozukluğu ve/veya mental durum değişikliği ile karakterize edilen patobiyolojik bir beyin süreci olarak tanımlanmakta
- Bu terim bir hastalıktan ziyade klinik bir durum
- Metabolik, hipoksik-iskemik, otoimmün/immün aracılı ensefalopatiler ve ilaç intoksikasyonu dahil olmak üzere çeşitli nedenleri kapsamakta



# GİRİŞ

VİRAL ENSEFALİT

İMMÜN/ OTOİMMÜN  
ENSEFALİT

ADEM

PARAENFEKSİYÖZ/  
POST ENFEKSİYÖZ

# GİRİŞ ve ITES TANIM

- Ensefalit özelliklerinin bulunmadığı ensefalopati durumları 'enfeksiyonla tetiklenen ensefalopati sendromları (ITES)' olarak adlandırılmakta
- ITES genellikle yaygın beyin disfonksiyonunu yansıtan
  - ensefalopati
  - nöbetlerle
  - daha az sıklıkla hemipleji gibi fokal semptomlarla ortaya çıkmakta
- Ancak nörolojik semptomlar enfeksiyöz ve otoimmün ensefalitle klinik olarak örtüşebilmekte

Hiroshi Sakuma<sup>1</sup> | Terrence Thomas<sup>2</sup> | Carly Debinski<sup>3</sup> | Michael Eyre<sup>4,5</sup> | Velda X. Han<sup>6,7</sup> | Hannah F. Jones<sup>8</sup> | Go Kawano<sup>9</sup> | Vanessa W. Lee<sup>10,11</sup> | Stephen Malone<sup>12</sup> | Toyotiro Matsushita<sup>13,14</sup> | Shekeeb S. Mohammad<sup>15</sup> | Takayuki Mroop<sup>1,16</sup> | Hiroya Shibata<sup>1,17</sup> | Margherita Nsoadim<sup>18,19</sup> | Jun-ichi Takanashi<sup>20</sup> | Masashi Mizuguchi<sup>1,21</sup> | Ming Lim<sup>10,22</sup> | Russell C. Dale<sup>17</sup>

- Bu ensefalopati sendromlarının birçok farklı virüs tarafından tetiklenebilmesine rağmen ortak klinik ve görüntüleme özellikleri göstermesi, durumun virüsün kendisinden ziyade konağın virüse karşı geliştirdiği hücresel yanıttan kaynaklandığını düşündürmektedir
- Bu sendromlar şunlardır:
  - Geç dönemde azalmış difüzyon ile iki fazlı nöbetli akut ensefalopati (**AESD**);
  - Akut nekrotizan ensefalopati (**ANE**);
  - Febril Infection Related Epilepsy Syndrome (**FİRES**)
  - Splenial lezyonla seyreden hafif ensefalopati (**MERS**);
  - Akut fulminan serebral ödem (**AFCE**);
  - Ensefalopati ve çoklu organ yetmezliği ile seyreden akut şok (**ASEM**) (önceden 'hemorajik şok ve ensefalopati sendromu [HSES]' olarak bilinirdi)

# İTES TANI KRİTERLERİ

## Başlangıç şekli

**Gerekli:** İlk nörolojik bulgunun başlamasından önceki bir hafta içinde başlayan önceki bir febril hastalık.

**Yaygın:** Ateş genellikle nörolojik bulgudan önce başlamıştır.

## Klinik

**Gerekli:** Bilinç seviyesinde letarji veya kişilik değişikliği.

**Yaygın:** Bu semptomlar, spleniumda geri dönüşümlü saatten uzun sürmeyebilir.

## Nöroradyolojik ve diğer

**Gerekli:** Her bir sendrom

## Dışlanması gereken hastalıklar

Ensefalit (hem enfeksiyöz hem de otoimmün),  
Diğer inflamatuvar (sistemik olanlar dahil),  
nörolojik (epilepsi, inme),  
metabolik (doğuştan metabolizma bozukluğu,  
mitokondriyal, Reye sendromu),  
travmatik ve toksik akut ensefalopati  
nedenlerinin dışlanması

# GİRİŞ ve BULGULAR

- Ayırıcı tanıda ensefaliti dışlamak, tedavi ve prognoz açısından önemlidir
- Temel ITES kriterleri **enfeksiyon sonrası** başlayan **ensefalopati** (bilinç düzeyinde azalma ya da değişiklik, mental durum değişikliği, letarji veya kişilik değişikliği) dahil nörolojik semptomların varlığını içerir
- **Nöbetler** sık gözlenen diğer semptomlardır
- **Diskinezi** ya da serebellar **ataksi** gibi ek semptomlar da görülebilir

# GİRİŞ ve BULGULAR

- Nörolojik semptomlar tanım gereği önceki enfeksiyondan sonraki 7 gün içinde, ancak tipik olarak enfeksiyon hâlâ aktifken 2 gün içinde ortaya çıkar ve ateş genellikle devam etmektedir
- ITES tanısı aynı zamanda ensefalitin ( enfeksiyon veya otoimmün ) ve diğer ensefalopati nedenlerinin dışlanmasını da gerektirir, ancak ITES'in hiperakut seyri virolojik, metabolik, immünolojik ve genetik araştırmaların tam olarak yapılmasına olanak tanımayabilir
- Bazı hastalarda radyolojik fenotip olmayabilir
- Ancak ITES'in diğer tüm özelliklerini taşıyorsa, bu hastalarda destekleyici elektroensefalografi (EEG) veya biyobelirteç bulguları mevcutsa ve diğer etiyolojiler dikkatlice dışlanmışsa, 'olası ITES' tanısı konur



# GİRİŞ ve BULGULAR

- ITES'i tetikleyen patojenlerin çoğu virüslerdir:

- ❖ influenza virüsü,
- ❖ insan herpes virüs-6 (HHV-6),
- ❖ respiratuar sinsityal virüs,
- ❖ rotavirüs,
- ❖ SARS koronavirüs-2



- Ancak bakteriyel enfeksiyonlar (patojenik Escherichia coli enfeksiyonu, akut fokal bakteriyel nefrit vb.) de ITES'e neden olabilir
- ITES'te beyin patolojisi, beyinde virüs varlığını gösterilemez ve beyin omurilik sıvısında (BOS) viral pcr genellikle negatiftir

| Özellik                                    | ITES                                                               | Enfeksiyöz ensefalit                                                                      | Otoimmün veya inflamatuvar ensefalit                                     |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Örnekler                                   | ANE, MERS                                                          | Herpes simpleks ensefaliti                                                                | Anti-NMDAR ensefaliti, akut dissemine ensefalomiyelit                    |
| Patofizyoloji                              | Enfeksiyonla tetiklenen sitotoksisite ve CNS sitokin fırtınası     | Mikroorganizmanın doğrudan CNS invazyonu ve ikincil CNS parankimal hücresel infiltrasyonu | Enfeksiyon veya tümörle tetiklenen CNS parankimal hücresel infiltrasyon, |
| Enfeksiyon öncesi ateş/sistemik enfeksiyon | Gerekli, para-enfeksiyöz (nörolojik tablonun başlangıcında mevcut) | Yaygın, enfeksiyöz                                                                        | Değişken, genellikle postenfeksiyöz olarak mevcut                        |
| Ensefalopati                               | Gerekli                                                            | Gerekli                                                                                   | Gerekli                                                                  |

| Özellik                                         | ITES                                                                                                  | Enfeksiyöz ensefalit                                                                                  | Otoimmün veya inflamatuvar ensefalit                                                                                                              |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EEG                                             | Anormal (yavaş ve/veya epileptiform)                                                                  | Tipik olarak anormal (yavaş ve/veya epileptiform)                                                     | Tipik olarak anormal (yavaş ve/veya epileptiform)                                                                                                 |
| MRI: lezyonların lokalizasyonu                  | Sendroma özgü spesifik (MERS'te korpus kallozum, ANE'de talamuslar, AESD'de subkortikal beyaz cevher) | Derece ve paternde değişken. Kortikal gri cevher, beyaz cevher ve derin gri cevher tutulumu yaygındır | Derece ve paternde değişken. Kortikal gri cevher, beyaz cevher ve derin gri cevher tutulumu yaygındır. MRG normal ya da özgül olmayan da olabilir |
| MRI: lezyonların simetrisi                      | Tipik olarak simetrik (HHHE hariç)                                                                    | Tipik olarak asimetrik                                                                                | Tipik olarak asimetrik                                                                                                                            |
| MRI: DWI/ADC sekanslarında difüzyon kısıtlılığı | Tipik                                                                                                 | Mevcut olabilir (örn. HSV ensefaliti)                                                                 | Nadir                                                                                                                                             |

| Özellik                                             | ITES                                  | Enfeksiyöz ensefalit                                               | Otoimmün veya inflamatuvar ensefalit         |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Serum veya BOS'ta nöronal otoantikörler             | Yok (MERS ve FIRES'ta hafif olabilir) | Yok (HSV sonrası otoimmün ensefaliti komplike eden durumlar hariç) | Seropozitif otoimmün ensefalitlerde mevcut   |
| BOS pleositozu                                      | Nadir (FIRES ve MERS'te hafif)        | Yaygın                                                             | Yaygın                                       |
| BOS oligoklonal bantları                            | Yok                                   | Eşleşmeyen bantlar olabilir                                        | Eşleşmeyen veya yansıtılmış bantlar olabilir |
| CNS'de (BOS'ta) mikroorganizma varlığına dair kanıt | Nadir (MERS'te ara sıra)              | Yaygın                                                             | Nadir                                        |

# OLASI ITES

**Kriter 3.** Kesin ITES için uygun nöroradyolojik bulgular yoksa, olası ITES için aşağıdakilerden en az biri gereklidir:

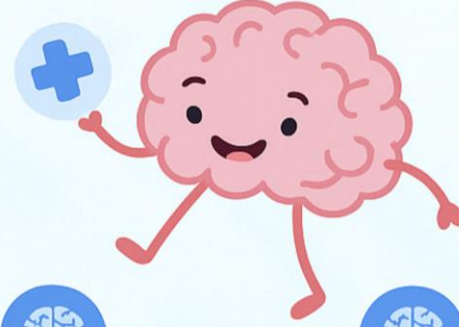
- (a) EEG'de, zemin aktivitesinde yavaşlama gibi ensefalopatiyi düşündüren bulgular;
- (b) beyin omurilik sıvısında ITES ile ilişkili inflamatuvar biyobelirteçlerin (neopterin, proinflamatuvar sitokinler vb.) yüksekliği (ancak genellikle pleositoz görülmez)

**Kriter 4.** ITES'e özgü nöroradyolojik bulguların yokluğunda, ayrıca şu durumların da dışlanması gerekir:

- Nonkonvulsif status epileptikus
- Ateşe eşlik eden geçici deliryum

# Ateş ve Enfeksiyonla Tetiklenen Ensefalopatiler

Başlıca Alt Tipler:



## ANE

Akut Nekrotizan Ensefalopatit

 Simetrik talamik lezyonlar, yüksek mortalite



## FIRES

Febril Intermittan Retrakter Status Epileptikus

 Ateşi takiben başlayan dirençli status epileptikus



## AESD

Akut Ensefalopati ile Difüzyon Sınırlı Lezyonlar

 "Bright tree" görüntüsü, tipik postviral ensefalopati



## MERS

Mild Encephalopathy with Reversible Splenial lesion

 Hafif künik tablo, geçici splenial lezyon



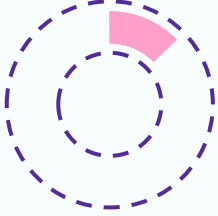
## Diğer Tablolar

AHNE, HHV-6 iüşkill ensefalopati, enteroviral ensefalopatit vb,

# **Akut Nekrotizan Ensefalopati (ANE)**



# Akut Nekrotizan Ensefalopati



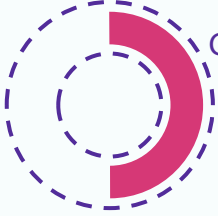
**ANE, viral enfeksiyonları takiben gelişen, hızlı ilerleyen ve yüksek mortaliteye sahip, nadir bir ensefalopati formu**



İlk kez 1995'te Mizuguchi tarafından tanımlandı



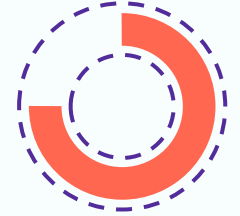
En sık ilişkilendirilen etkenler:  
❖ İnfluenza A/B, HHV-6,  
Varisella, COVID-19



Genellikle çocukluk çağında tanımlanmış

Patogenez: Sitokin fırtınası

Görüntüleme: Bilateral  
simetrik talamik tutulum tipik



Tedavi: Steroid, IVIG, antiviral,  
plazmaferez



# Akut Nekrotizan Ensefalopatisi

- Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar hastalığın patogenezinin sorumlu olan hipersitokinemiye tetiklemekte

- Genetik, metabolik ve immün bozuklukların da neden olduğu düşünölmekte

- RANBP2 mutasyonları ile ilişkili ailesel veya tekrarlayan olgular



- Bilateral simetrik talamik lezyonlar önemli



- Akut dönemde talamik lezyonlar

- ⇒ BT de hipodens

- ⇒ MR da T1 hipointens  
T2 hiperintens

- Subakut dönemde lezyonlar konsantrik görünüm gösterebilmekte

# Akut Nekroz

- Ateşli viral enfeksiyonu
- BOS pleositozu olması
- Radyolojik bulgular:
  - Bilateral talamusta
  - Lezyonlar sıklıkla
  - tegmentumu ve
  - Diğer alanlarda
- Hiperamonyemi olmak
- Diğer hastalıkların dışı

## Ayırıcı tanı:

- ağır bakteriyel ve viral enfeksiyonlar,
- fulminan hepatit, toksik şok,
- hemolitik üremik sendrom,
- Reye sendromu, hemorajik şok ve nesefalopati sendromu,
- sıcak çarpması
- mitokondriyal hastalıklar,
- glutaric asidemi, metilmalonik asidemi,
- infantile bilateral striatal nekroz, Wernicke ensefalopatisi,
- karbonmonoksit zehirlenmesi,
- akut diffüz ensefalomiyelit,
- akut hemorajik lökoensefalopati, anjiit, arteriyel ve venöz enfarkt,
- hipoksi,
- kafa travması

# Akut Nekrotizan Ensefalopatisi

- ANE için standart tedavi kılavuzlarında henüz bir fikir birliği yok
  - Japonya’da yapılan retrospektif bir çalışmada, ilk 24 saat içinde kortikosteroid uygulanması, beyin sapı lezyonu olmayan hastalarda daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiş
  - Intravenöz immünglobulinin etkinliği henüz kanıtlanmamış
  - Bazı yazarlar plazmaferez tedavisi ile tedavi edilen vakalarda iyi sonuç elde edildiğini bildirmiş
- ⚡ özellikle immünmodülasyon tedavisine zayıf yanıt veren hastalarda



- Kechun Li ve arkadaşlarının ANE tedavisinde plazmaferezin etkinliğini araştırdığı çalışmada plazmaferez yapılan grupta ölüm oranı daha az olarak kaydedilmiş

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Plasma exchange therapy for acute necrotizing encephalopathy of childhood

Kechun Li<sup>1</sup> | Tao Zhang<sup>2</sup> | Gang Liu<sup>1</sup> | Ping Jin<sup>1</sup> | Yong Wang<sup>1</sup> | Lijie Wang<sup>2</sup> | Meixian Xu<sup>1</sup> | Chunyi Liu<sup>1</sup> | Yingchao Liu<sup>1</sup> | Tao Zhou<sup>1</sup> | Yan Xu<sup>1</sup> | Ying Yang<sup>1</sup> | Bolang Fang<sup>1</sup> | Xin Yang<sup>1</sup> | Chunfeng Liu<sup>1</sup> | Suyun Qian<sup>1</sup>

# Akut Nekrotizan Ensefalopatisi

- ANE'in prognozu genellikle kötü
- Önceki raporlarda hastaların yaklaşık üçte ikisi mortal veya nörolojik sekel ile taburcu
- Son zamanlarda, bu hastalığın klinik ve radyolojik prognostik faktörleri incelenmiş
  - 2 yaşından küçük
  - Yüksek serum aminotransferaz düzeyi
  - Yüksek protein BOS düzeyleri
  - Simetrik beyin tutulumu
  - Fokal nörolojik bulgular

ANE'nin kötü  
prognozu ile ilişkili



Yaşa bakılmaksızın ani nörolojik kötüleşmede ANE'yi düşündürmeli

# OLGU SUNUMU



- ✓ 2 yaş 3 ay, bilinen hastalığı olmayan erkek hasta
- ✓ Başvuru şikayetleri: 2 gündür ateş, halsizlik, kusma ve ishal
- ✓ İzleminin ilk saatinde bilinç bulanıklığı ve nöbet



**özgeçmiş**

Prenatal ve  
postnatal öykü  
doğal

**soygeçmiş**

Özellik yok

# OLGU SUNUMU

## Fizik Muayene

- Vital bulgular:  
Ateş: 38,4 °C  
Kan basıncı: 110/55 mmHg  
Nabız: 135/dk
- Genel durum: Kötü.
- Cilt: Hafif dehidrate görünümde
- Gözler: pupiller izokorik, ışık refleksi bilateral zayıf alınıyor



## Nörolojik muayene:

- Bilinç bulanık, nonoryante nonkoopere
- GKS: 7
- Pupiller izokorik, ışık refleksi bilateral zayıf
- DTR alt ekstermitelerde artmış
- Kas gücü değerlendirilemedi
- Taban derisi refleksi bilateral ekstansör

# OLGU SUNUMU

## Laboratuvar



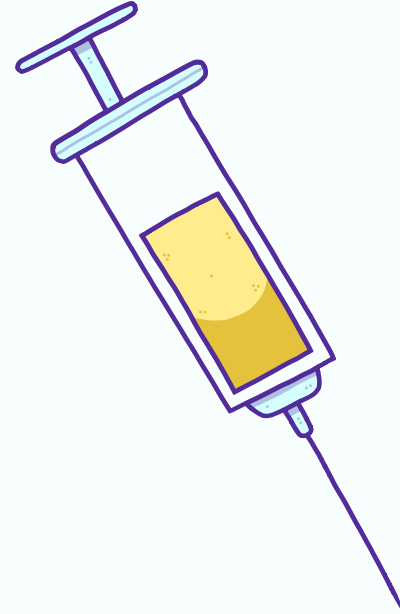
- Beyaz küre: 6370/mm<sup>3</sup>
- Hemoglobin: 11,7 g/dL
- Kırmızı küre: 4.62 milyon/mm<sup>3</sup>
- Trombosit: 139000/mm<sup>3</sup>
- C-reaktif protein: 40,9 mg/dL
- Üre: 16 mg/dl
- Kreatin: 0,22 mg/dl
- Sodyum: 139 mmol/L
- Potasyum: 3,76 mmol/L
- Klor: 113 mmol/L
- Kalsiyum: 9,1 mg/dl
- Magnezyum: 0,79 mmol/L
- Fosfor: 3,04 mg/dl
- ALT: 70 U/L
- AST: 145 U/L
- Total protein: 51 g/L
- Albumin: 35g/L
- PT: 14,6 sn
- APTT: 25,8 sn
- INR: 1,1

# OLGU SUNUMU

## Lomber Ponksiyon

BOS:

- Direkt bakıda hücre görülmedi
- Protein: 1090 mg/dl
- Glukoz: 84 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri: 87)
- Kültürde üreme olmadı
- Viral panel: adenovirus zayıf pozitif
- Oligoklonal bant tip 2 ve 3 sınırda pozitif
- Limbik ensefalit paneli negatif
- Anti-MOG negatif

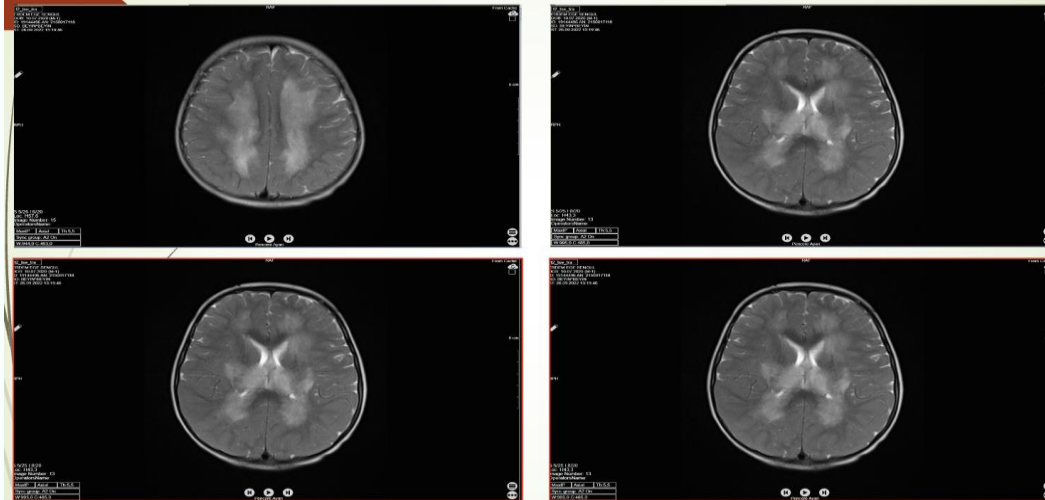




# OLGU SUNUMU

## Görüntüleme

Kranial MRI: Her iki serebral ve serebellar hemisferler, subkortikal ve periventriküler beyaz cevherde, mezensefalon, tektumda ve talamus düzeyinde, derin beyaz cevherde yaygın simetrik difüzyon kısıtlaması izlenmiştir. Talamusta ise hemorajik sinyaller görülmüştür





# Çocukluk Çağının Akut Nekrotizan Ensefalopatisi

- Hastanın kliniği, KCFT yüksekliği, MRI bulguları ve Bos analizleri ile birlikte hastada



Çocukluk Çağının Akut Nekrotizan Ensefalopatisi

- RANBP2 mutasyonları negatif
- Tedavi: plazmaferéz, steroid, tocilizumab



# **Febril Enfeksiyonla İlişkili Epilepsi Sendromu**

## **FIRES (Febril Enfeksiyonla İlişkili Epilepsi Sendromu)**



- FIRES, **öncesinde sağlıklı** olan bir çocukta, **febril enfeksiyondan** 24 saat–2 hafta sonra gelişen **tedaviye dirençli status epileptikus** tablosu
- Ateş, başlangıçta olabilir veya olmayabilir

### **Epidemiyoloji**

- Nadir görülür: **1/1.000.000** çocuk
- Genellikle **4–9 yaş** arası başlar, **erkeklerde daha sık**

# FEBRİL ENFEKSİYONLA İLİŞKİ EPİLEPSİ SENDROMU

- Alta yatan **belirgin** bir enfeksiyon veya otoimmünite saptanmaz
  - **İnflamatuvar yanıt** (IL-6, IL-8, CXCL10) belirgin
  - **Otoimmünite lehine bulgular** (örneğin VGKC antikorları)

## Klinik Özellikler

- Başlangıç: ÜSYE ya da gastroenterit benzeri **hafif enfeksiyon**
- Ardından hızla artan, **sık ve refrakter nöbetler**, status epileptikus gelişimi
- Nöbet tipleri: Motor, fokal, sekonder jeneralize
- EEG: Beta-delta kompleksleri, ekstrem delta brush benzeri bulgular
- MRI: Akut fazda bilateral **claustrum** hiperintensitesi  
Kronik fazda **mezial temporal atrofi**



# FEBRİL ENFEKSİYONLA İLİŞKİ EPİLEPSİ SENDROMU

## Komplikasyonlar

- %87 olguda: **Refrakter epilepsi ve nörolojik sekeller**
- %48: Ağır mental retardasyon veya vejetatif durum

## Tedavi Yaklaşımları

- **Konvansiyonel NÖİ'ler genellikle yetersiz**
  - ➡ Nöbet Önleyici ilaç(levetirasetam, valproat, fenobarbital vb.)
  - ➡ **Ketojenik diyet** (en umut verici yaklaşım)
  - ➡ **IVIG**, yüksek doz **steroid**, **immünmodülasyon** (anakinra vb)
  - ➡ **Burst-suppression koma** (midazolam, barbitürat)
  - ➡ Alternatifler: VNS, kannabidiol, hipomagnezemi tedavisi, hipotermi

# OLGU SUNUMU

7 y 8 ay E

- 2 gün önce ateş ve boğaz ağrısı öyküsü
- Ateşin 2. gününde evde başlayan **generalize tonik-klonik nöbet**, >30 dk
- **BZ + LEV** ile durmayan nöbet



**status epileptikus**



**NM**

- Ateş: 38,4°C
- Genel durumu kötü
- Bilinç konfüze
- GKS: 8
- Anlamsız sesler çıkarıyor, ağrılı uyarılarla gözlerini açıyor, ekstremitelerde çekme yanıtı mevcut
- Tonus azalmış
- Kas gücü 2-3/5
- Ense sertliği +

**Özgeçmiş ve Soygeçmiş**

Normal

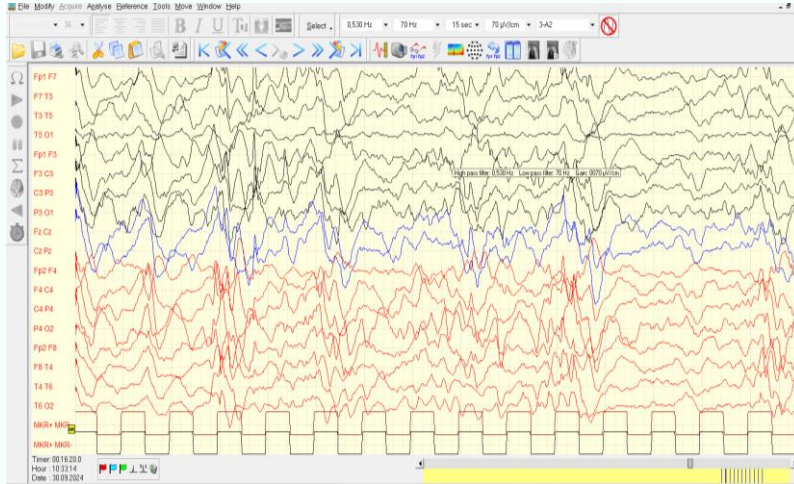
**Görüntüleme**

- MR Beyin: Normal
- EEG: Diffüz yavaşlama + multifokal epileptiform aktivite

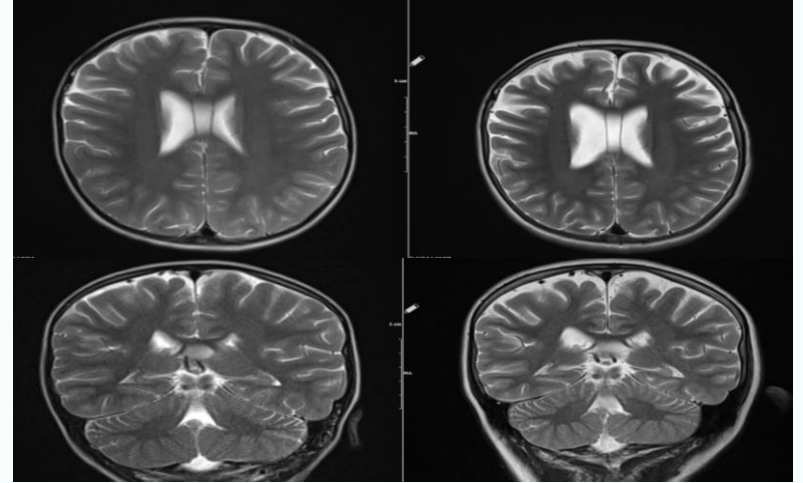
**Laboratuvar**

- BOS: Normal
- Otoimmün panel, metabolik testler: Negatif
- Viral PCR: Negatif
- CRP ve ferritin hafif yüksek

# OLGU SUNUMU



EEG:NKS/PLED+DELTA BRUSH+ATEŞ DEVAM → FİRES



TANI: **FIRES** → Başvuru öncesi enfeksiyon + refrakter status epileptikus + altta yatan neden saptanamaması



# AKUT ENSEFALOPATİ İLE BİFAZİK NÖBETLER VE GEÇ AZALMIŞ DİFÜZYON (AESD)



# AKUT ENSEFALOPATİ İLE BİFAZİK NÖBETLER VE GEÇ AZALMIŞ DİFÜZYON

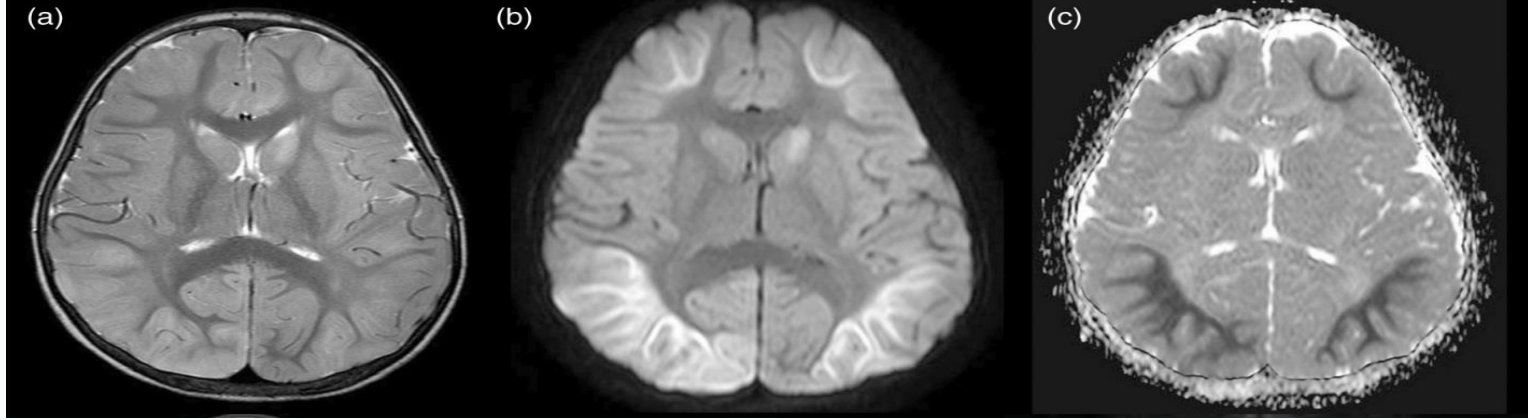
- AESD, febril enfeksiyonları takiben ortaya çıkan, **iki aşamalı nöbet seyri ve karakteristik görüntüleme bulguları ile tanınan** akut ensefalopatik bir sendrom
- **Parainfeksiyöz ensefalopatiler** içinde özellikle **Doğu Asya kökenli** serilerde sık
  - ➡ Japonya'da yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, AESD tüm akut ensefalopatilerin %30-35'i (Kasai et al., 2020)
- Patolojik kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, **glutamat aracılı eksitotoksisite ve nöroenflamatuvar yanıt** suçlanmakta

# Klinik Seyir - “Bifazik” Karakteristik

| Faz       | Zaman             | Klinik Özellikler                                                              |
|-----------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Erken Faz | 1. gün            | Genellikle uzun süren febril nöbet ( $\geq 30$ dk), ardından bilinçte düzelme  |
| Geç Faz   | 4.–6. gün         | Tekrar nöbetler veya bilinç bozulması gelişir                                  |
| Geç Dönem | 7. gün ve sonrası | MR'da “bright tree görünümü” → subkortikal beyaz cevherde difüzyon kısıtlılığı |

## Görüntüleme ve Tanı

- **DWI-MR:** 5.–7. günlerde subkortikal alanda **ağaç dalı benzeri difüzyon kısıtlılığı** (“bright tree”)
- **EEG:** Diffüz yavaşlama, multifokal epileptiform aktivite
- **BOS** genellikle normal; nadiren hafif protein yüksekliği olabilir



T2 ağırlıklı görüntülerde kortekste ödemli görünüm

ADC görüntülerde aynı bölgelerde hipointens görünüm

DWI görüntülerde bilateral frontoparietal subkortikal beyaz cevherde simetrik sinyal artışı (parlak ağaç görünümü)

# AKUT ENSEFALOPATİ İLE BİFAZİK NÖBETLER VE GEÇ AZALMIŞ DİFÜZYON

## Tedavi Yaklaşımı:

- **Yüksek doz steroid, IVIG**, erken dönemde
- Gerekirse **hipotermi tedavisi, vitamin B1-B6, L-karnitin, dextromethorphan**
- **Yoğun rehabilitasyon ve uzun dönem nörogelişimsel takip**

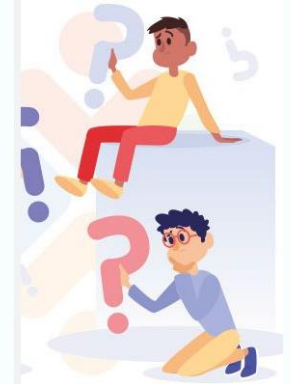
## Prognoz:

- Olguların >%60'ında nörolojik sekeller (epilepsi, entellektüel bozukluk, motor disabilite) gelişebilmekte
- Bu nedenle erken tanı ve agresif tedavi önemli

# OLGU SUNUMU

## A. E. (6 yaş 10 ay, kız)

- İlk başvuru tarihi: 08.02.22 (4 yaş)
- 03.02.22 tarihinde bilinç durumu değişikliği, sağ kolda his ve kuvvet kaybı, sağ bacakta güçsüzlük ve yürüyüş bozukluğu nedeniyle dış merkeze başvuru;
  - Başvurudan bir hafta önce ateşli üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü
  - İzlemd e ellerde istemsiz hareketler ve bir kez nöbet
  - MR (DM): akut lökoensefalopati ile uyumlu bulgular
- Özgeçmiş ve Soygeçmiş: Özellik yok



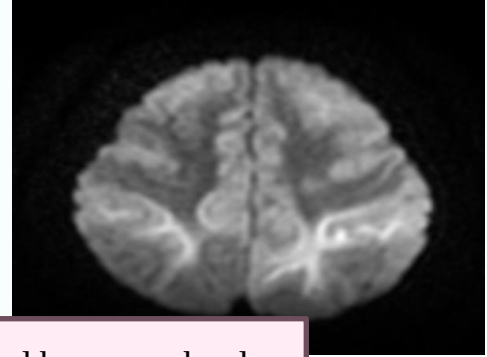
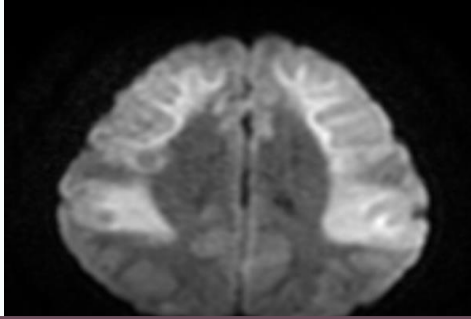
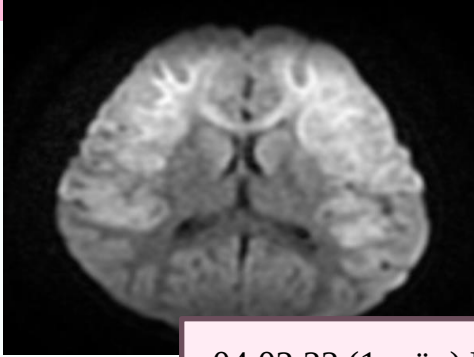
# OLGU SUNUMU

- **Nörolojik Muayene;**

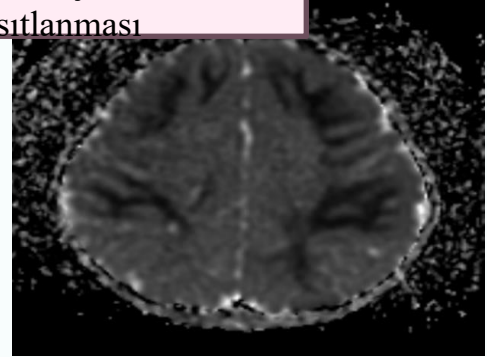
- Genel durum iyi, koopere, oryante
- **Konuşurken nesnelerin adlarını ifade etmekte zorlanma (nominal afazi)**
- **Kas gücü sağ üst ekstremitde 3/5, sağ alt ekstremitde 4/5, diğer bölgelerde 5/5**
- **Sağ ön kol ve elde hipoestezi**

- **Geliş tetkikleri;**

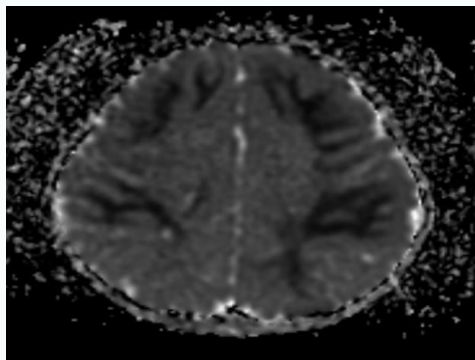
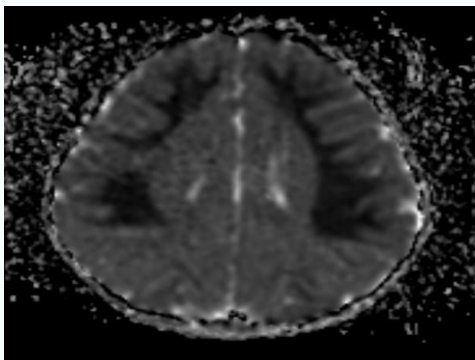
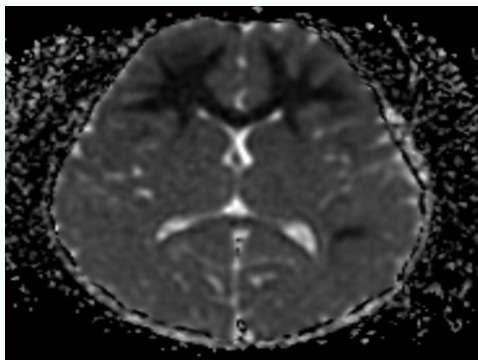
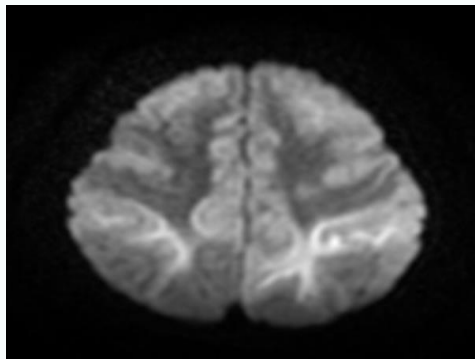
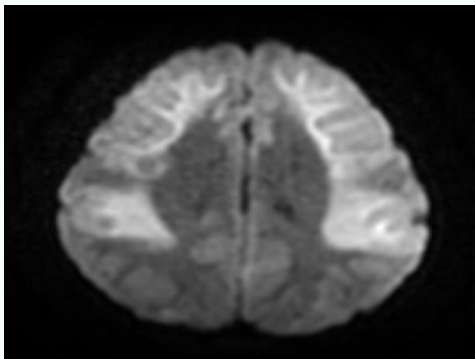
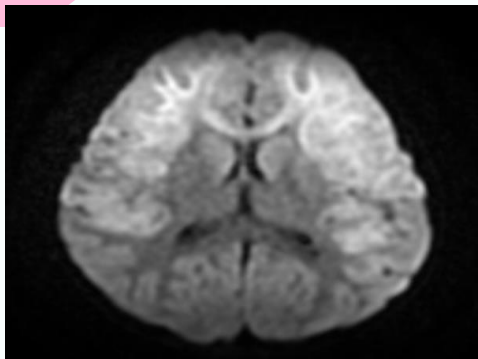
- WBC: 9040/mm<sup>3</sup>, TNS: 4780/mm<sup>3</sup>, TLS: 2930/mm<sup>3</sup>, Hb: 12.1 g/dL, PLT: 330000/mm<sup>3</sup>
- Kreatinin: 0.25 mg/dL, BUN: 10 mg/dL, Üre: 21 mg/dL
- Na/K: 138/3.9 mmol/L, Ca/P: 9.6/5.22 mg/dL
- ALT/AST: 18/69 U/L, CK: 47 U/L, CRP: 1.3 mg/L

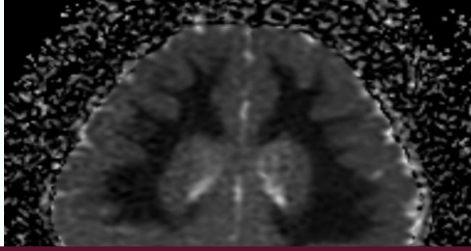
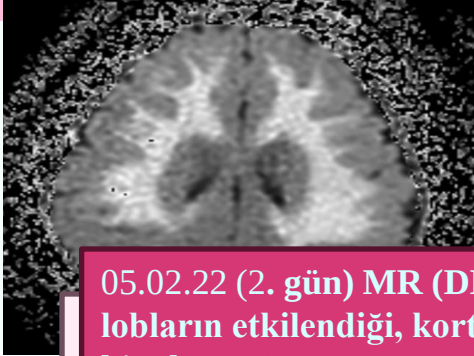


04.02.22 (1. gün) MR (DM): Her iki frontal lob subkortikal beyaz cevherde akut lökoensefalopati ile uyumlu görünümde difüzyon kısıtlanması

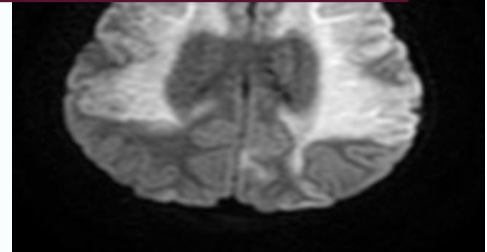
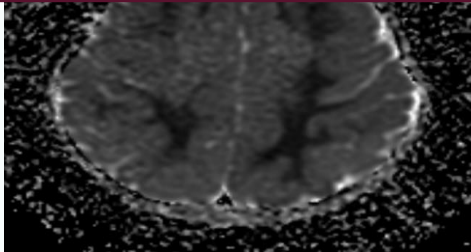


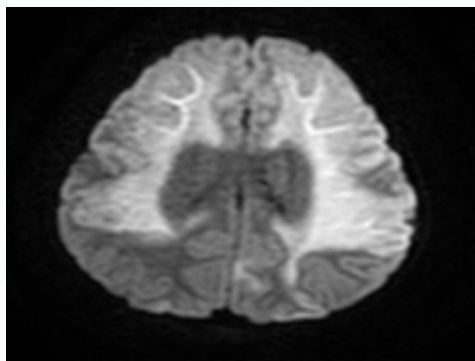
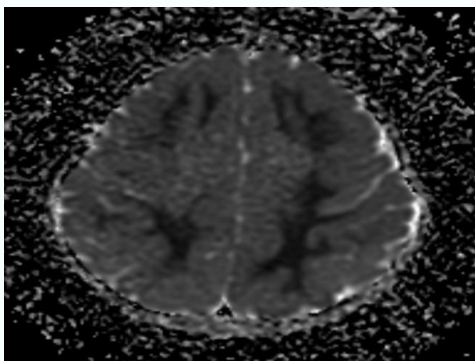
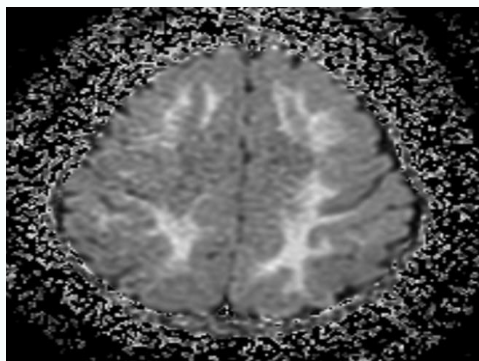
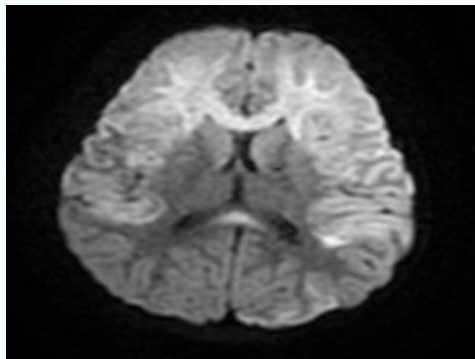
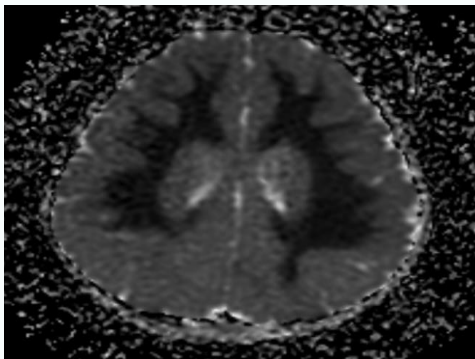
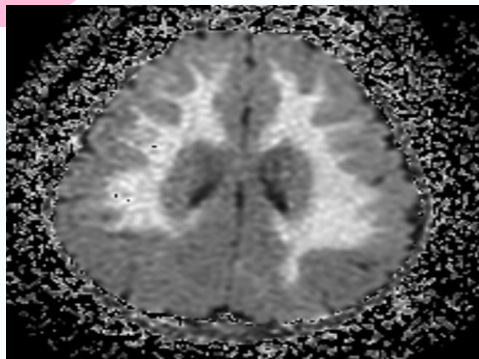


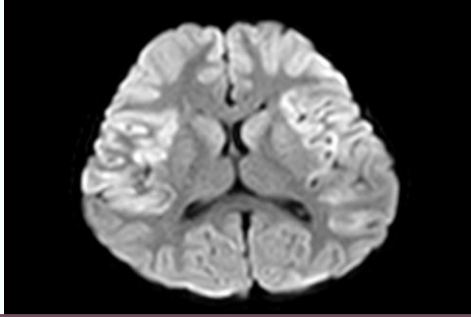
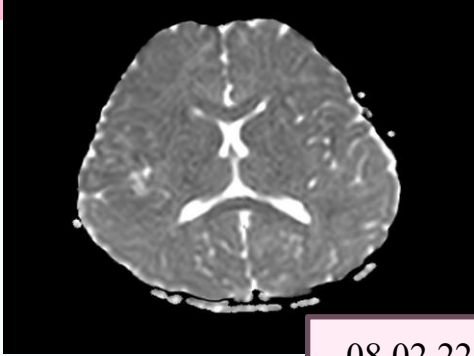




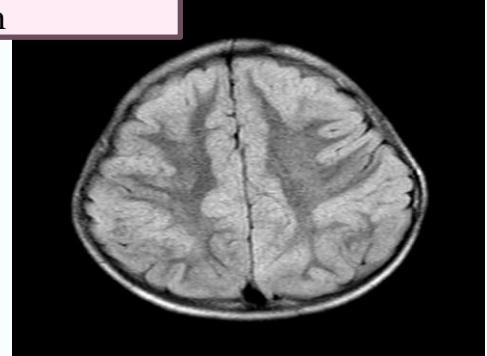
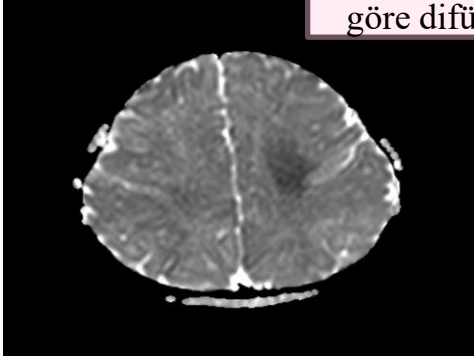
05.02.22 (2. gün) MR (DM): Her iki serebral hemisferde esas olarak frontoparietal lobların etkilendiği, kortikal ve subkortikal derin beyaz cevher alanlarını tutan, sol hipokampus ve temporookspital lobu, korpus kallozum genu ve spleniumunu da ilgilendiren, bilateral perirolandik korteksin kısmen korunduğu difüzyon kısıtlanması alanları







08.02.22 (5. gün) beyin MR: Dış merkez MR incelemeye göre difüzyon kısıtlanması bulgularında belirgin



# OLGU SUNUMU

- **Tanıya yönelik tetkikler;**

- Glukoz (BOS): 63 mg/dL (PUKŞ 80 mg/dL)
- Protein (BOS): 13.2 mg/dL
- BOS direkt mikroskopi: hücre görülmedi
- BOS kültürü: üreme olmadı
- BOS IgG indeksi: < 0.64 (N)
- Oligoklonal band: Tip 1 negatif
- Anti-MOG-IgG (serum): (-)
- Anti-AQP4-IgG (BOS): (-)
- Limbik ensefalit paneli (BOS): (-)
- BOS sitolojisi: malignite yönünden negatif
- ANA: (-)
- Anti-dsDNA: 2.96 IU/mL (N)
- Nükleer antijenlere karşı antikor (ENA) paneli: (-)
- Metabolik taramalar: Nomal
- Solunum yolu panel: **RSV A/B (+), Rhinovirus (+), Metapneumovirus A/B (+) Streptococcus pneumoniae (+), Moraxella catarrhalis (+)**
- BOS menenjit paneli: (-)
- EEG: Uyku ve istirahat durumunda çekilen bu EEG normal



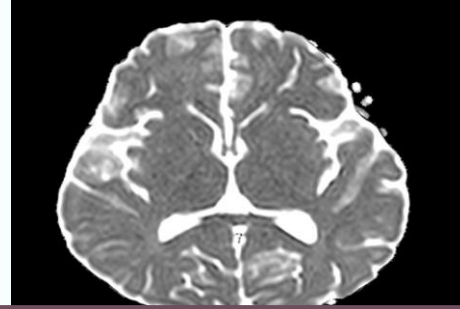
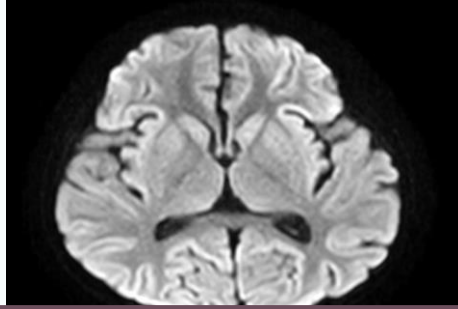
# OLGU SUNUMU

| <b>Bifazik nöbetler ve geç difüzyon kısıtlılığıyla birlikte akut ensefalopati (acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion; AESD) tanı kriterleri</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Başlangıç</b>                                                                                                                                                                 | Nörolojik bulguların başlangıcından önce veya bulgularla eş zamanlı görülen ateşli hastalık                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Klinik bulgular</b>                                                                                                                                                           | Temel bulgu; > 24 saat bilinç bozukluğu, mental durum değişikliği, letarji veya kişilik değişikliği<br>Sık görülen bulgular; <ul style="list-style-type: none"><li>- 1. – 2. günlerde ateş ilişkili &gt; 30 dakika nöbetler</li><li>- 3. – 7. günlerde interiktal ensefalopatinin eşlik ettiği, çoğunlukla kümeler halinde gelen fokal nöbetler</li></ul> |
| <b>Nöroradyolojik bulgular</b>                                                                                                                                                   | Temel bulgu; Nörolojik bulguların başlangıcından 3 – 14 gün sonra, MR’da subkortikal beyaz cevherde difüzyonun kısıtlanması (parlak ağaç görünümü)<br>Sık görülen bulgular; <ul style="list-style-type: none"><li>- Kortekste difüzyon kısıtlaması</li><li>- Pre- ve postsantral girusun korunması</li></ul>                                              |
| <b>Diğer tanıların dışlanması</b>                                                                                                                                                | Kafa travması, hipoksik-iskemik ensefalopati, hipoperfüzyon hasarı ve menenjit gibi AESD’yi taklit edebilecek nedenlerin dışlanması                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Olası AESD</b>                                                                                                                                                                | Akut dönemde MR’da parlak ağaç görünümünün saptanamaması durumunda; <ul style="list-style-type: none"><li>- Parlak ağaç görünümü için tipik bölgede T2/FLAIR subkortikal hiperintensite</li><li>- Periolandik bölgenin korunduğu, frontal veya frontoparietal bölgelerde hipoperfüzyon bulguları</li></ul>                                                |

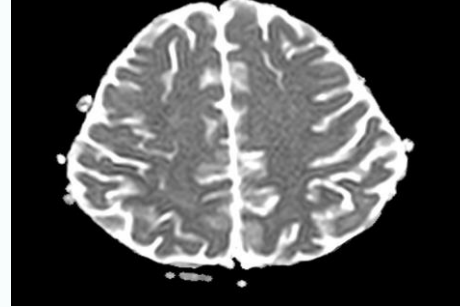
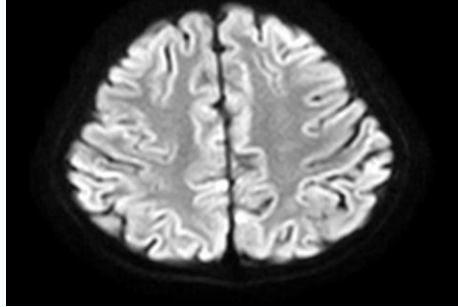
Recently, in the last decade, a new viral-associated encephalopathy, acute encephalopathy with biphasic seizures and restricted diffusion (AESD), has been described mainly from the Asian continent.<sup>[4]</sup> As the name suggests, this entity is characterized by a prolonged seizure with fever for 1–2 days followed by spontaneous improvement and this followed by worsening of clinical state with cluster of seizures, altered sensorium 3–4 days later. The second phase is characterized by areas of restricted diffusion on the magnetic resonance imaging (MRI). Soon, there were reports of children presenting with acute encephalopathy, seizures, and restricted areas of diffusion on MRI at presentation itself but without the characteristic biphasic clinical picture. They had relatively severe clinical course and poor prognosis.<sup>[1]</sup> The label of AESD is not appropriate for this group. Presentation as acute encephalopathy, restricted areas of diffusion seen in both gray and white matter that is the hallmark of this condition, makes use of the term acute leukoencephalopathy with restricted diffusion (ALERD) more appropriate for this condition. Those occurring in the setting of an infection can be termed as infectious ALERD as similar presentation is seen with toxins such as cranial irradiation, therapeutic agents, and

- Hasta klinik ve radyolojik bulgularının seyri ve akut ensefalopatinin diğer nedenlerinin dışlanması ile enfeksiyon ilişkili difüzyon kısıtlamasının eşlik ettiği akut lökoensefalopati (acute leukoencephalopathy with restricted diffusion; AESD) tanısı aldı

# OLGU SUNUMU



21.02.22 (18. gün) beyin MR: Normal sınırlarda difüzyon MR, yeni gelişimli hafif serebral atrofi ve lateral ventrikül gövde kesimlerinde hafif dilatasyon





# **Reversible Splenic Lezyonlu Hafif Ensefalopati (MERS)**



# MERS

## Tanım:

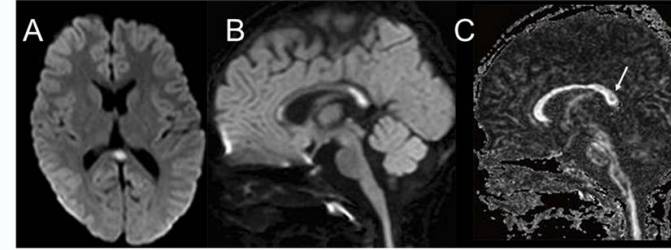
- MERS, geçici nörolojik belirtiler ve karakteristik MRG bulgularıyla seyreden, genellikle enfeksiyon sonrası ortaya çıkan bir ensefalopati sendromu
- Sıklıkla **nöbet sonrası fokal bulgularla** kendini göstermekte
- **İnme ile karışabilir**, ancak lezyonlar geri dönüşlü
- **ADC değerlerinin çok düşük olması**, iskemik inmeden ayırırda kritik öneme sahip
- Olgular genellikle **kendiliğinden düzer** 

| Özellik           | Açıklama                                                                                                      |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lezyon yeri       | Korpus kallozum spleniumunda, oval lezyon (tip 1); bazı olgularda ön kollara ve beyaz cevhere yayılım (tip 2) |
| MRG bulguları     | DWI'de yüksek sinyal, ADC haritasında düşük sinyal, FLAIR'de hiperintens; gadolinyum tutulumu yok             |
| Klinik belirtiler | Bilinç değişikliği, deliryum, nöbet, fokal nörolojik defisitler                                               |
| Prodromal dönem   | Ateş, öksürük, gastrointestinal semptomlar gibi enfeksiyon bulguları                                          |

# MERS Tanı ve Tedavi

❖ Tanı, **manyetik rezonans görüntüleme (MRG)** ile konur:

- DWI'de hiperintens
- ADC'de hipointens
- FLAIR'da belirginlik
- Genellikle **tip 1** (yalnızca spleniumda) lezyonlar; bazen **tip 2** (ön korpus kallozum ve beyaz cevhere yayılım)



❖ Tedavi çoğunlukla **destekleyicidir**, spesifik antiviral veya antiepileptik tedavi gerekmez

❖ Klinik ve radyolojik iyileşme genellikle **1–2 hafta içinde** gözlenir

# OLGU SUNUMU



- 5 yaşında erkek hasta
- Nöbet geçirme , uykuya eğilim sebebiyle DM çocuk acile başvurmuş
- Yoğun bakım ihtiyacı üzerine hastanemiz ÇYBÜ'ne sevk



**özgeçmiş**

Prenatal ve  
postnatal öykü  
doğal

**soygeçmiş**

Özellik yok

# OLGU SUNUMU

## Nörolojik Muayene

- **Bilinçte dalgalanma, GKS: 10**
- IR+/- Pupiller izokorik, Göz hareketleri serbest, fundus bilateral değerlendirilemedi
- Fasial asimetri yok, Kranialler kabaca intakt.
- Tonus doğal, Kas gücü 5/5
- DTRler aktif, TDR bilateral flexör
- Serebellar testlere koopere olamadı



# OLGU SUNUMU

- EEG:** Zemin ritmi yaşına göre yavaş olup 3-5 Hz delta ve teta ritminde izlenmiştir.

Çekimin sonlarına doğru özellikle oksipital bölgelerde periyodik delta dalgaları izlenmiş olup bu EEG orta dereceli ensefalopati ile uyumlu

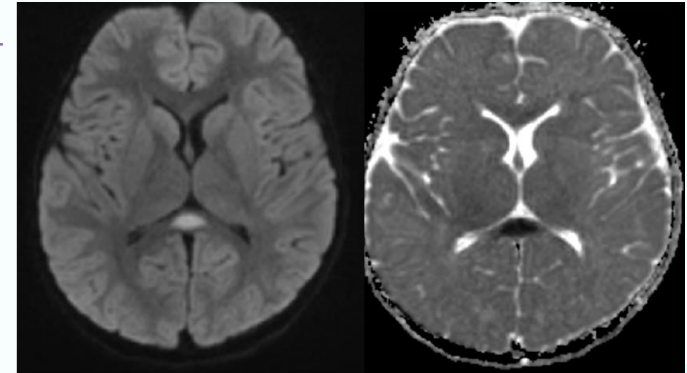


- BOS:** BK normal, PCR negatif

- Laboratuvar:** Lökopenik, CRP hafif yüksek, Hızlı influenza testi +

- MRG (2. gün):**

- Korpus kallozum **spleniumunda oval lezyon**
- **DWI'de hiperintens, ADC'de düşüklük**
- Gadolinyum tutulumu yok → **MERS tip 1** ile uyumlu



# OLGU SUNUMU

## Tedavi ve İzlem



- **MERS** tanısı kondu
- Destekleyici tedavi (hidrasyon, ateş kontrolü)
- Oseltamivir başlandı
- Levetirasetam idame edildi
- Klinik iyileşme **3 gün içinde**, MRG'de lezyonun **2 hafta içinde kaybolduğu** gözlemlendi

- Nörogelişimsel sekelsiz taburcu edildi
- 3 ay sonraki kontrolde nörolojik muayene tamamen normal

## 1) ASEM (Acute Shock with Encephalopathy and Multiorgan Failure)

## 2) AFCE (Acute Fulminant Cerebral Oedema)

- Tanım: Şiddetli ensefalopati
- Klinik Özellikler:
  - Ani baş ağrısı
  - Nörolojik defisitler
  - Kafa tıkanıklığı
- Görüntülenme:
  - MRI: Kısıtlı
- Tanı Kriterleri:
  - Enfelopati
  - Ensefalopati
  - Nörogörüntüleme – fulminant ödem bulguları
  - Eğitim dışı nedenlerin (encefalit, metabolik ya da toksik etkenler) dışlanması

## 3) HHES (Hemiconvulsion–Hemiplegia–Epilepsy Syndrome)

- Tanım: Ateşli dönemde görülen tek taraflı (hemi-) konvülsiyon nöbeti sonrası kalıcı hemipleji ve sonraki dönemde kronik epilepsi gelişen sendrom.
- Klinik Özellikler:
  - Akut faz: Genellikle küçük yaşta, ateşli enfeksiyon sırasında başlayan şiddetli tek taraflı nöbetler
  - Subakut faz: Nöbet subsidence ettikten sonra gelişen kalıcı tek taraflı motor koordinasyon kaybı/hemipleji
  - Kronik faz: Hemipleji bölgesinden odaklanan epileptik nöbetlerin devamı
- Görüntüleme:
  - MRI/BT: Konvülsiyon bölgesinde akut lezyon veya ödem; kronik dönemde ilgili hemisferik atrofi ve gliotik değişiklikler görülebilir

t içinde ani

on

# Enfeksiyonla Tetiklenen Ensefalopati Sendromlarına Uluslararası Konsensus Özeti

## Ayırıcı tanı



ITES, enfeksiyöz (HSV ensefaliti vb.) ve otoimmün ensefalitlerden ayırt edilmeli

## Tedavi



Kanıtla dayalı standart bir tedavi yok  
Hipotermi, IV MPZ, anti-sitokin tedaviler (anakinra, tocilizumab)

## Prognoz



Tanının erken konulması, prognostik açıdan belirleyici

## Sonuç



ITES için uluslararası kabul görecektanı kriterlerini oluşturarak klinik farkındalığı artırmayı ve gelecekte yapılacak tedaviye yönelik klinik araştırmalara standart bir temel sunma





# Eve Götürülmesi Gereken Anahtar Noktalar



KLİNİK



- **ITES**, genellikle enfeksiyona eşlik eden veya onu izleyen **akut ensefalopati** tabloları
- **Bilinç değişikliği, nöbetler, davranışsal değişiklikler** sık eşlik etmekte
- Her alt tipin karakteristik yaş grubu, semptom başlangıç paterni ve sistemik tutulum profili var:
  - **AESD**: 1–2 yaş, bifazik nöbet paterni
  - **ANE**: Bilateral talamik tutulumla seyreden, ağır prognozlu sendrom
  - **MERS**: Klinik olarak hafif, ancak MRI’da tipik splenial lezyon varlığı
  - **FIRES**: Ateşi takip eden refraktor status epileptikus



# Eve Götürülmesi Gereken Anahtar Noktalar



## TANI

- Tanı dört temel bileşene dayanır:
  - **Ateşli enfeksiyon** (genellikle <7 gün içinde nörolojik semptomlar gelişir)
  - **Klinik ensefalopati** bulguları (bilinç bozukluğu, nöbet, davranışsal değişiklik)
  - **Sendroma özgü nörogörüntüleme** bulguları (örn. AESD'de "bright tree" görünümü)
  - **Alternatif nedenlerin dışlanması**
- **EEG, BOS biyomarkerları (neopterin, sitokinler) ve genetik analizler**, destekleyici
- Enfeksiyöz veya otoimmün ensefalitlerle ayırıcı tanı için tablosal yaklaşım önerilmekte





# Eve Götürülmesi Gereken Anahtar Noktalar



## TEDAVİ

- Kanıta dayalı standart tedavi bulunmamakta
- **Yaklaşımlar:**
  - ➡ Nöroprotektif önlemler (hipotermi, antikonvülzan tedavi)
  - ➡ Steroid pulse (erken dönemde IV metilprednizolon)
  - ➡ Sitokin hedefli tedaviler (Anakinra, Tocilizumab) — artan ilgi mevcut ancak prospektif çalışmalara ihtiyaç var
- FİRES için ketojenik diyet, immün baskılama ve immünomodülasyon kombinasyonları düşünülmekte





# Eve Götürülmesi Gereken Anahtar Noktalar



## GELECEK HEDEFLER

- **Biyobelirteç tabanlı tanı** (neopterin, sitokin profili) ve **genetik testler** ile erken tanı güçlendirilmeli
- **Patogeneizde rol oynayan immün yanıt ve genetik yatkınlıkların** (örn. RANBP2, SCN1A mutasyonları) daha iyi anlaşılması hedeflenmekte
- **Klinik alt tiplerin spektrum içi yerleşimi**, örn. AESD vs. AFCE/ASEM gibi geçiş tablolarının netleştirilmesi gerekiyor
- **Multimerkezli prospektif çalışmalar** ile tanı kriterleri validasyonu ve tedavi algoritmaları geliştirilmeli

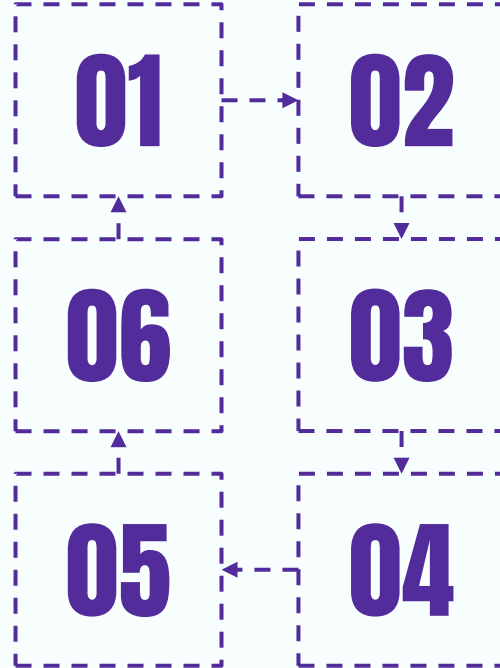


# Kısa Klinik Hatırlatıcı: “Şüphelen, Erken Müdahale Et

ITES, postenfeksiyöz değil,  
*para-enfeksiyöz* ensefalopatiler

Gelecekte daha rafine tanı  
kriterleri ve kişiselleştirilmiş  
tedavi seçenekleri umut  
verici

Ağır formlarda steroid ve  
anti-sitokin tedaviler erken  
düşünülmeli



MRI bulguları genellikle tanı  
koydurucudur; EEG ve BOS  
biyomarkerları yardımcı

Erken tanı → erken  
müdahale → daha iyi  
prognoz  
MERS genellikle iyi; ANE ve AFCE/ASEM  
yüksek mortalite 

Tanı koyarken viral ensefalit  
ve otoimmün ensefalit  
dışlanmalı

# TEŞEKKÜR EDERİM



Ayrılık sevdaya dahil..  
Özlemle....

ORIGINAL ARTICLE

## International consensus definitions for infectious encephalopathy syndromes

Hiroshi Sakuma<sup>1</sup> | Terrence Thomas<sup>2</sup> | Carly Debinski<sup>3</sup> | M  
Velda X. Han<sup>6,7</sup> | Hannah F. Jones<sup>8</sup> | C  
Stephen Malone<sup>12</sup> | Toyojiro Matsuishi<sup>9,13,14</sup>  
Takayuki Mori<sup>1,16</sup> | Hiroya Nishida<sup>1,17</sup> |  
Jun-ichi Takanashi<sup>20</sup> | Masashi Mizuguchi<sup>18</sup>

Case Reports | > *Cureus*. 2023 Dec 20;15(12):e50838.  
eCollection 2023 Dec.

## Mild Encephalopathy With Reversible Splenial Lesion (MERS) in a Child With

Yeka W Nmadu<sup>1</sup>, Mindy M Le<sup>2</sup>, Oluwafemi G Aremu<sup>3</sup>, Kuo Y Chen<sup>1</sup>, Adam S R

Affiliations + expand

PMID: 38249260 | PMCID: [PMC10798176](#) | DOI: [10.7759/cureus.50838](#)

### Abstract

Mild encephalopathy with reversible splenial lesion (MERS) is a rare clinical-radiologic entity with a favorable prognosis that typically presents with central nervous system symptoms

### RESEARCH ARTICLE

## Clinical features and imaging manifestations of acute necrotizing encephalopathy in children

Lianhong Wu, Hailun Peng, Yan Jiang, Ling He, Li Jiang, Yue Hu✉

First published: 10 June 2022 | <https://doi.org/10.1002/jdn.10201>

Review | > *Front Neurol*. 2023 May 12;14:1150496. doi: 10.3389/fneur.2023.1150496.  
eCollection 2023.

## A practical approach to in-hospital management of new-onset refractory status epilepticus/febrile infection related epilepsy syndrome

Zubeda Sheikh<sup>1,2</sup>, Lawrence J Hirsch<sup>2</sup>

Affiliations + expand

PMID: 37251223 | PMCID: [PMC10213694](#) | DOI: [10.3389/fneur.2023.1150496](#)

Khoa L Nguyen<sup>1</sup>, Daniel McGurty<sup>1</sup>, Emily A Innes<sup>1,2</sup>, Robert Goetti<sup>4,5</sup>, Terrence Thomas<sup>6</sup>,  
Sameer Dal<sup>7</sup>, Sushil Bhandarkar<sup>5,8</sup>, Jingya Yan<sup>5,8</sup>, Melanie Wong<sup>9</sup>, Russell C Dale<sup>1,5</sup>,  
Shekeeb S Mohammedi<sup>1,5</sup>

Affiliations + expand

PMID: 35426454 | PMCID: [PMC9545931](#) | DOI: [10.1111/jpc.15981](#)

No abstract available

PubMed Disclaimer

... specific grant from funding  
agencies.

Save | Email | Share

...1690. doi: 10.1111/jpc.15981.

## Basic seizures and

### ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Plasma exchange therapy for acute necrotizing encephalopathy of childhood

Kechun Li<sup>1</sup> | Tao Zhang<sup>1</sup> | Gang Liu<sup>1</sup> | Ping Jin<sup>1</sup> | Ying Wang<sup>1</sup> | Lijie Wang<sup>1</sup> | Meixian Xu<sup>1</sup> | Chunyi Liu<sup>1</sup> |  
Yingchao Liu<sup>1</sup> | Tao Zhou<sup>1</sup> | Yan Xu<sup>1</sup> | Ying Yang<sup>1</sup> | Bolang Fang<sup>1</sup> | Xin Yang<sup>1</sup> | Chunfeng Liu<sup>1</sup> | Suyun Qian<sup>1</sup>



# Tedavi Yaklaşımı

*Ateş ve enfeksiyonla tetiklenen ensefalopatilerde genel tedavi prensipleri*

- ◆ **Hızlı tanı ve destekleyici tedavi esas** Erken dönemde tanı konulması, sekellerin önlenmesi açısından kritik
- ◆ **İmmünmodülatör tedaviler**
  - Özellikle **ANE ve FIRES** gibi olgularda **yüksek doz metilprednizolon** (30 mg/kg/gün, 3-5 gün) ve/veya **IVIG** (2 g/kg)
  - Yanıt alınamayan olgularda **plazmaferez** ve **rituksimab** gibi ileri immünoterapiler
- ◆ **Antikonvülzan tedavi**
  - **FIRES** gibi tablolar için **ketojenik diyet**
- ◆ **Yoğun bakım ve organ destek tedavileri**
  - Bilinç bozukluğu ve solunum yetmezliği durumunda yoğun bakım desteği
  - Hiponatremi, asidoz, hepatik yetmezlik gibi metabolik bozukluklar hızla düzeltilmeli
- ◆ **Altta yatan enfeksiyonun tedavisi**
  - Gerekirse **ampirik antibiyotik ve antiviral tedavi** başlanmalı; etken saptanırsa hedefe yönelik tedaviye geçilmeli (örn. oseltamivir, asiklovir)





## International consensus definitions for infection-triggered encephalopathy syndromes

Hiroshi Sakuma<sup>1</sup> | Terrence Thomas<sup>2</sup> | Carly Debinski<sup>3</sup> | Michael Eyre<sup>4,5</sup> | Velda X. Han<sup>6,7</sup> | Hannah F. Jones<sup>8</sup> | Go Kawano<sup>9</sup> | Vanessa W. Lee<sup>10,11</sup> | Stephen Malone<sup>12</sup> | Toyojiro Matsuishi<sup>9,13,14</sup> | Shekeeb S. Mohammad<sup>15</sup> | Takayuki Mori<sup>1,16</sup> | Hiroya Nishida<sup>1,17</sup> | Margherita Nosadini<sup>18,19</sup> | Jun-ichi Takanashi<sup>20</sup> | Masashi Mizuguchi<sup>21</sup> | Ming Lim<sup>10,22</sup> | Russell C. Dale<sup>17</sup>

- **Enfeksiyonların Tetiklediği Ensefalopati Sendromları (Infection-Triggered Encephalopathy Syndromes ITES);**
  - Santral sinir sisteminde, viral enfeksiyonlara bağlı postenfeksiyöz veya paraenfeksiyöz olarak ortaya çıkan, otoimmün/immün aracılı, ensefalitin eşlik etmediği akut nörolojik bozukluklar
  - Klinik; sıklıkla ensefalopati ve nöbetler, daha az sıklıkla hemipleji gibi fokal semptomlar
    - Bulgular enfeksiyöz ve otoimmün ensefalit ile klinik olarak örtüşebilmekte
  - Patofizyolojide; santral sinir sisteminde, hücrel infiltrasyon olmaksızın, enfeksiyonun tetiklediği sitotoksikite ve sitokin fırtınası

# Enfeksiyonla Tetiklenen Ensefalopati Sendromlarına Uluslararası Konsensus Özeti

**TABLE 7** Core features of ITES syndromes and ITES-related conditions.

|                                | Age                             | Common pathogens <sup>15,16</sup>                      | Genetic susceptibility <sup>40</sup>                                                                                                                                     | Neurological manifestations                                                                             | Systemic involvement                                                                                              |
|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ITES</b>                    |                                 |                                                        |                                                                                                                                                                          |                                                                                                         |                                                                                                                   |
| AESD                           | 0–3 years                       | HHV-6, influenza virus                                 | <i>SCN1A</i> , <i>SCN2A</i> variants, <i>ADORA2A</i> , <i>IL1B</i> , <i>STK39</i> polymorphisms                                                                          | First phase: prolonged seizure; second phase: a cluster of seizures and encephalopathy                  | Not typically described                                                                                           |
| ANE                            | 6 months – 5 years              | Influenza virus, HHV-6, SARS-CoV-2 virus <sup>51</sup> | Pathogenic variants in <i>RANBP2</i> (ANE1), <sup>30</sup> <i>RNHI</i> (ANE2), <sup>32</sup> or <i>DBRI</i> , <sup>41</sup> <i>IL-10</i> , HLA-DR, and -DQ polymorphisms | Decreased level of consciousness (coma), seizures                                                       | Shock, vomiting, diarrhoea, elevated transaminase and lactate dehydrogenase, thrombocytopenia, coagulopathy       |
| MERS                           | Young child to adults           | Multiple viruses and bacteria                          | <i>MYRF</i> mutation <sup>52</sup> (in rare genetic form)                                                                                                                | Delirium, abnormal speech and behaviour, seizures, visual hallucination                                 | Hyponatraemia                                                                                                     |
| ASEM                           | Infants to school-aged children | Unknown                                                | Unknown                                                                                                                                                                  | Decreased level of consciousness (coma), seizures                                                       | Shock, multiple organ failure (liver and kidney dysfunction), thrombocytopenia, coagulopathy, acidosis, diarrhoea |
| AFCE                           | Infants to school-aged children | Unknown (SARS-CoV-2)                                   | Unknown                                                                                                                                                                  | Decreased level of consciousness (coma), seizures                                                       | Unknown                                                                                                           |
| <b>ITES-related conditions</b> |                                 |                                                        |                                                                                                                                                                          |                                                                                                         |                                                                                                                   |
| FIRES                          | Young children to adults        | Unknown                                                | Pathogenic variants in <i>FADD</i> , <sup>53</sup> <i>IL-1RN</i> polymorphism                                                                                            | Refractory status epilepticus (focal-onset, highly refractory)                                          | Drug-induced hypersensitivity syndrome                                                                            |
| HHES                           | Infants and young children      | Multiple viruses                                       | Unknown                                                                                                                                                                  | Unilateral convulsive status epilepticus followed by focal seizures and hemiplegia on the affected side | Not typically described                                                                                           |

Abbreviations: AESD, acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion; AFCE, acute fulminant cerebral oedema; ANE, acute necrotizing encephalopathy; ASEM, acute shock with encephalopathy and multiorgan failure; FIRES, febrile infection-related epilepsy syndrome, HHES, hemiconvulsion–hemiplegia–epilepsy syndrome; HHV-6, human herpesvirus-6; ITES, infection-triggered encephalopathy syndrome; MERS, mild encephalopathy with a reversible splenic lesion.

# Enfeksiyonla Tetiklenen Ensefalopati Sendromlarına Uluslararası Konsensus Özeti

**TABLE 8** Neuroimaging features and outcome of the individual syndromes.

|            | Neuroimaging                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Prognosis                                                                                                 |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AESD       | MRI: normal at onset; bright tree appearance = diffusion restriction in the subcortical white matter (frontally predominant and usually symmetrical), high signal along the subcortical U-fibres on T2/FLAIR images on days 3–9; bright tree appearance disappears, cortical diffusion restriction, persistent T2/FLAIR hyperintensity in the subcortical white matter on days 9–25.<br>Magnetic resonance spectroscopy: elevated glutamate (1–4 days) and glutamine (4–12 days) peaks.                                                                                                                                                                                                                                                     | Variable from normal or mild intellectual disability to severe psychomotor impairment, residual epilepsy. |
| ANE        | Bilaterally symmetrical thalamic lesions: may be absent in the early stage but typically show hypointensity on T1 and hyperintensity on T2, a tri-laminar appearance = an outer ring of facilitated diffusion representing vasogenic oedema, a middle ring of restricted diffusion due to cytotoxic oedema, and a central area of T1-hyperintensity representing necrosis (best seen on DWI, ADC map, and T1 MRI), haemorrhage within a lesion (best seen on susceptibility-weighted imaging), computed tomography can also show early features such as thalamic hypodensity and swelling.<br>Extrathalamic lesions: brainstem tegmentum, cerebral white matter around the lateral ventricles, and cerebellar dentate nuclei (symmetrical). | Generally poor, with high rates of death (28%) and sequelae (56%).                                        |
| MERS       | Reversible lesions in the splenium of corpus callosum: high intensity on T2 and less commonly show iso- or slightly low intensity on T1. DWI shows marked diffusion restriction, typically appearing as an oval lesion with a decreased apparent diffusion coefficient. Symmetrical cerebral white matter lesions may be seen (MERS type 2).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Full recovery in most cases.                                                                              |
| AFCE, ASEM | Marked cerebral oedema, MRI may show T2 or FLAIR hyperintensity in the watershed region in the early stages, cortical laminar necrosis may be present during recovery.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | The poorest, with most patients dying or surviving with severe neurological disability.                   |
| FIRES      | No specific findings. Swelling of the hippocampi with T2-hyperintensity followed by atrophy, bilateral perinsular, and/or claustral lesions.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Refractory epilepsy, intellectual disability.                                                             |
| HHES       | Hemispheric brain swelling with restricted diffusion, followed by hemispheric cerebral atrophy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Hemiplegia, epilepsy.                                                                                     |

Abbreviations: ADC, apparent diffusion coefficient; AESD, acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion; AFCE, acute fulminant cerebral oedema; ANE, acute necrotizing encephalopathy; ASEM, acute shock with encephalopathy and multiorgan failure; DWI, diffusion-weighted image; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; FIRES, febrile infection-related epilepsy syndrome; HHES, hemiconvulsion–hemiplegia–epilepsy syndrome; MERS, mild encephalopathy with a reversible splenial lesion; MRI, magnetic resonance imaging.

# Enfeksiyonla Tetiklenen Ensefalopati Sendromlarına Uluslararası Konsensus Özeti

## 1. Klinik Özellikler

- Enfeksiyon sonrası/ile eş zamanlı gelişen **akut ensefalopati**
- Bilinç bozukluğu, nöbet, davranışsal değişiklikler
- Alt tiplere göre yaş ve sistemik tutulum farklılıkları:
  - **AESD**: Bifazik nöbet paterni, 1–2 yaş
  - **ANE**: Koma, simetrik thalamik lezyon, ağır sekel riski
  - **MERS**: Hafif ensefalopati, splenium lezyonu ile seyredir
  - **FIRES**: Ateşi takip eden gecikmeli, refrakter status epileptikus

## 2. Tanısal Yaklaşım

- ✓ 4 Temel Tanı Kriteri:
1. **Ateşli enfeksiyon** (genellikle <7 gün)
  2. **Ensefalopati** (≥24 saat bilinç değişikliği)
  3. **Sendroma özgü görüntüleme** (örn. bright tree, thalamus, splenium)
  4. **Ayırıcı tanı dışlanmalı** (viral, otoimmün ensefalitler)

### ✚ Yardımcı Testler:

- EEG: Diffüz yavaşlama, epileptiform aktivite
- BOS: Pleositoz genelde yok, sitokinler (IL-6, neopterin)
- Genetik: *SCN1A*, *RANBP2*, *FADD* gibi yatkınlık genleri

## 3. Tedavi Prensipleri

△ Spesifik tedavi yok

### 📄 Müdahale seçenekleri:

- IV steroid (erken)
- Sitokin blokerleri: Anakinra, Tocilizumab (özellikle FIRES'ta önerilen)
- Ketojenik diyet (FIRES'ta etkili olabilir)
- Refrakter nöbetlerde IV anestezikler

🚫 Antiviral ve Rituksimab etkinliği sınırlı

## 4. Gelecek Hedefler

- 🌐 Uluslararası tanı kriterlerinin validasyonu
- 🔬 Yeni biyobelirteçlerin (sitokin, genetik panel) kullanıma girmesi
- 🧬 Genetik yatkınlık ve inflamasyon ilişkisi araştırmaları (örn. *FADD*, *IL-1RN*)
- 🏥 Tedavi yanıtlarını değerlendiren prospektif çok merkezli çalışmalar
- ✚ FIRES gibi ITES ile örtüşen sendromların yeniden sınıflandırılması