

Subakut Sklerozan Panensefalit

Müferret ERGÜVEN (*), Okay YASA (*), Mavişen İŞÇEN (**), Handan YÜKSELGÜNGÖR (**), Merve Kesim USTA (**), Aydın ANGAY (***), Sevil ÖZÇAY (****)

ÖZET

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), 1 yaşından küçük çocuklarda görülebileceği gibi, 30 yaşından büyük olgularda da görülebilir. Kızamık infeksiyonu geçirildikten sonra SSPE gelişme riski 4/100.000 iken, aşılama sonrası gelişme riski 0.14/100.000'dir. Bu çalışmada, 1998 Nisan- 2000 Ocak tarihleri arasında kliniğimizde tanı konularak tedavi edilen 6 SSPE olgusunu sunduk. Amacımız, kı-zamık infeksiyonunun önemini bir kez daha vurgulamak ve kızamık aşısının önemini hatırlatmaktır.

Anahtar kelimeler: SSPE, kızamık

SUMMARY

Subacute Sclerozing Panencephalitis

Subacute sclerozing panencephalitis (SSPE) is a slow infection with measles virus that causes progressive inflammation and sclerosis of the brain. The disease has been diagnosed in patients less than 1 year to more than 30 years of age. The calculated risk of SSPE following measles was 4.0/100.000 cases compared with the risk after vaccine of 0.14/100.000 doses. In this study, we are to present total 6 patients diagnosed and started treatment in our clinic between 1998 April-2000 January. Our purpose is remind to important of vaccination and express to preventing infection of measles.

Key words: Measles, SSPE

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), kızamık infeksiyonu geçirildikten yıllar sonra gelişen, kızamık virusunun neden olduğu beynin ilerleyici inflamasyon ve sklerozisi ile karakterize yavaş seyirli bir viral infeksiyonudur (1,2). Dünya üzerinde görülme sıklığı oldukça nadirdir, ancak günümüz koşullarında küratif bir tedavisi yoktur. SSPE, 1 yaşından önce tanı alabileceği (1) gibi, 30 yaşından sonra da (2) tanı alabilir. Hastalığın esas etkilediği popülasyon çocuklar ve genç adoloslardır. Olguların % 85'inden çoğu 5-15 yaş arasında tanı alır (1). Hastalığın ortalama başlangıç yaşı, geçmiş yıllarda 10 yaşken son yıllarda 14 yaşa kaymıştır (3). SSPE, erkeklerde kızlardan iki kat daha sık görülür (5). Görülme sıklığı, kızamık infeksiyonu geçirildikten sonra 4/100.000 olgu iken, aşılama sonrası 0.14/100.000'dir (4). Bu veriler, günümüzde SSPE'yi önleyecek tek yolun kızamık aşılama programı olduğunu de göstermektedir. SSPE'li çocukların çoğundan yıllar önce geçirilmiş tipik kızamık öyküsü almak

mümkündür. Kızamık, orta ya da şiddetli geçirilmiş olabilir, hatta bazı olgularda kızamığa bağlı pnömoni öyküsü de olabilir. Kızamık infeksiyonu geçirildikten SSPE gelişinceye kadar geçen süre eskiden yaklaşık 7 yıl iken(1), günümüzde 12 yıla yükselmiştir (16). SSPE olgularının kliniği oldukça değişken olup, akut, subakut, kronik progresif ve intermittant tip olarak 4 grupta toplanır.

Hastalığın başlangıcı genelde sinsidir. Genellikle davranış değişiklikleri ve okul başarısında bozulmayı takiben zihinsel yeteneklerde kayıplar ve şiddetli demans gelişir. Olguların hiç birinde ateş ya da ensefalitin diğer bulguları yoktur. Bazı olgularda baş ağrısı şikayeti olabilir, ancak bu oldukça nadirdir. Yaygın nörolojik bulgular hızla ilerler. Masif, tekrarlayıcı miyoklonik jerkler ortaya çıkar, genellikle simetrikler ve de özellikle aksiyal kasları tutar ve 5-10 saniyelik intervallerle meydana gelirler. Bunlar hastalığın ikinci döneminin

belirtileridir, ki hastaların çoğu bu dönemde başvurur(5). Nöbetler, distoni, serebellar ataksi, otonomik disfonksiyon, spasite, rijidite gibi pek çok klinik bulgu tabloya eklenir (1,5). Retinopati ve optik atrofi bazen davranış değişikliklerinden önce saptanabilir (6). Kortikal körlük de saptanabilecek diğer bir klinik bulgudur (7).

Hastalığın seyri değişkendir ancak % 60 hastada hızlı bir klinik seyir görülür. Hastalığın süresi bir kaç ayla sınırlı olabilir, hatta yapılan bir çalışmada 4 hafta içinde kaybedilen olgular bildirilmiştir (12). Hastaların çoğu tanıdan sonraki 1-3 yıl içinde kaybedilir, ortalama yaşam süresi 18 aydır (1).

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmamızda, Nisan 1998 ile Ocak 2000 yılları arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniğinde yatırılarak ilk kez tanı alan ve tedavileri düzenlenerek takibe alınan, 5-11 yaş arası 5'i erkek 1'i kız toplam 6 SSPE olgusu literatür verileri eşliğinde değerlendirildi.

BULGULAR

Olgularımızın cinsiyetleri, literatürle uyumlu olarak erkekler daha çoktu. Erkeklerde oran kızlara göre çok fazla görünmekle birlikte, olgularımızın sayısı genelleme yapmak için yeterli değildi. Dört olgumuzda (3 erkek, 1 kız) tipik kızamık geçirme öyküsü mevcuttu ve bu olgular kızamık infeksiyonunu 18 aydan önce (7-9-10-15 aylıkken) geçirmişlerdi. Olgularımızın yaş ortalaması 6.8 yıl (5-11 yaş) idi. Hastalarımızın hepsi de ileri evrede başvurmuşlardı. Altı olgunun hepsinin de şikayetlerinin süresi bir yıldan kısa süreliydi. Aşılama durumları incelendiğinde, sadece bir olgu aşılandı. Dört olgu hiç aşılanmamış, bir olgu ise aşılanıp aşılanmadığını hatırlamıyordu. Tüm hastalarda dalgınlık, unutkanlık, davranış değişiklikleri, dengesizlik ve istemsiz hareketler mevcuttu. Bir olgu akut hidrosefali nedeniyle V-P şant operasyonu geçirdikten sonraki dönemde tanı almıştı.

TARTIŞMA

SSPE kızamık infeksiyonu geçirildikten yıllar sonra ortaya çıkan kızamık virusunun yol açtığı persistan bir infeksiyondur. Kızamık aşısı yapılan olgularda da gelişmekle birlikte, bu olasılık infeksiyonu geçirenlerle oranla çok düşüktür. Kızamık infeksiyonu erken yaşta geçirildiğinde hastalığın gelişme riski artmaktadır.

Hatta, 1 yaşın altında kızamık infeksiyonu geçirildiğinde SSPE gelişme riski 100 kat artmaktadır (8,12).

Hastaların beyin dokularından elde edilen kızamık virusuna ait genomlar incelendiğinde, çok sayıda mutasyon olduğu tespit edilmiştir (11). Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde, kızamık virusuna ait yapıları ve inklüzyon cisimlerini görmek mümkündür (10). Ancak, SSPE düşünülen hastalarda beyin biyopsisi yapmak şart değildir (1-3). SSPE'li hastaların beyin dokusunda tam virus partikülleri saptanamamıştır. Fakat, bu materyal kültüre ekildiği zaman tam kızamık virusu elde edilmiştir. Tam ispatlanmamış olmakla birlikte, defektif kızamık virusunun M proteiniyle birlikte SSPE'ye yol açtığı görüşü kabul edilmektedir.

SSPE tanısı için şu kriterlerden faydalanılır :

1. İlerleyici seyir gösteren nörolojik ve klinik bulgular (*okul başarısında düşme, bellek kayıpları, davranış değişiklikleri, zihinsel işlevlerde ilerleyici bozulmalar, konuşma ve görme bozuklukları*).
2. EEG bulguları (*erken dönemde normaldir. Miyoklonik dönemde 3-5 saniyede bir tekrarlayan yüksek amplitütlü yavaş ve keskin dalgalar meydana gelir. Daha sonraki dönemde ise disorganize ve disritmik dalgalar görülür. Terminal dönemde ise tüm amplitütler düşer*).
3. Serumda, kızamık virusuna yükselmiş olan IgM ve IgG yapısında antikorların tespit edilmesi.
4. BOS incelemeleri spesifik değildir. Protein yükselmiş olabilir. Kızamığa ait oligoklonal bantlar tespit edilebilir. BOS'da bakılan kızamığa karşı gelişmiş IgM ve IgG yapısında antikorların 1:8 ya da daha yüksek titrede pozitif saptanması tanıda faydalıdır.
5. PCR ile kızamık genomunun gösterilmesi (11).
6. Beyin biyopsisi.

BT veya MRG'de spesifik bir bulgu saptanamaz. Ancak, diğer yavaş seyirli viral infeksiyonlarla ayırıcı tanı yapabilmek için başvurmak gerekebilir. Beyin biyopsisi, çok invaziv olması ve sadece belli merkezlerde değerlendirilebilmesi, tanı koymak için çok da elzem olmamasından dolayı başvurduğumuz bir yöntem değildir. Biz hastalarımıza SSPE tanısını, ilerleyici klinik bulgular, EEG bulguları, BOS'da ve serumda kızamık virusuna karşı gelişen antikorların gösterilmesiyle koyduk. Bizim için esas olan klinik ve EEG bulgularıydı.

SSPE'nin tam bir tedavisi yoktur (1,16-19). Bazı çalışmalarda, isopronosine faydalı bulunurken bazıları ise alfa interferon önerilmiştir. Bir grup çalışmada ise kombinasyon tedavisi önerilmiştir (20). Biz bütün hastalarımıza oral isopronosine, subkutan alfa interferon ve antikonvülsan uyguladık. Hastalarımızın takipleri devam etmektedir. Bir olgu tanı konduktan sonraki 8 ay içinde kaybedildi. Diğer olguların tedavileri devam etmektedir. En uzun süre izlenen olgunun izlem süresi 18 aydır. Uygulanan tüm tedavilerin amacı, hastalığın seyrini yavaşlatabilmektir.

Şu an için hastalığı tedavi etme şansımız mümkün değildir. Dolayısıyla bizim üzerimize düşen görev, kızamık salgınlarını önleyerek çocuklarımızın erken yaşta kızamıkla temasının önüne geçmek ve kızamık aşılmasına gerekli önemi vermektir. Günümüzde hastalıktan korunmanın tek yolu, kızamık aşılmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Dyken PR, Cuningham SC, Ward LC: Changing character of SSPE in US? *Pediatric Neurology* 5:339-341, 1989.
2. Modlin J, Halsey N, Eddins D, et al: Epidemiology of SSPE. *J Pediatr* 94:231-236, 1979.
3. Cape CA, Mmartinez AJ, Robertson JT, Hamilton R, Jabbour JT: Adult onset of SSPE. *Arch Neurol* 28:124-127, 1973.
4. Halsey NA, Modlin JF: SSPE. *Pediatr Neurol* 7:151, 1991.
5. Dyken PR: SSPE. Current status. *Neurol Clin* 3:179-196, 1985.
6. Johnston HM, Wise GA, Henry JG: Visual deterioration as presentation of subacute sclerosing panencephalitis. *Arc Dis Child* 55:899-901, 1980.
7. Kabra SK, Bagga A, Shankar V: Subacute sclerosing panencephalitis presenting as a cortical blindness. *Tropt Doc* 22:94-94, 1992.

8. Sever JL: Persistent measles infection of CNS: Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Infect Dis* 5:467-473, 1983.
9. Fournier JG, Tardieu M, Lebon P, et al: Detection of measles virus RNA in lymphocytes from peripheral blood and brain perivascular infiltrates of patients with SSPE. *N Engl J Med* 313:910-915, 1985.
10. Kirk J, Zhou AL, McQuaid S, Cosby SL, Allen IV: Cerebral endothelial cell infection by measles virus in subacute sclerosing panencephalitis: ultrastructural and insitu hybridization evidence. *Neuropathology Appl Neurobiology* 17:289-297, 1991.
11. Cattaneo R, Schmid A, Billeter MA, Sheppard RD, Udem SA: Multiple vira mutations rather than host factors cause defective measles virus gene expression in subacute sclerosing panencephalitis cell line. *J Virol* 62:1388-1397, 1988.
12. Sie TH, Weber W, Freling G, Galama J, Spaans F, Vles J: Rapidly fatal subacute sclerosing panencephalitis in a 19-year-old man. *Eur Neurol* 31:94-99, 1991.
13. Tourtellotte WW, Ma BI, Brandes DB, Walsh MJ, Portvin AR: Quantification of de nova central nervous system IgG measles antibody synthesis in SSPE. *Ann Neurol* 9:551-556, 1981.
14. Gimenez-Roldan S, Martin M, Mateo D, Lopez-Fraaile IP: Preclinical EEG abnormalities in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 31:763-776, 1981.
15. Horta-Barbosa L, Fucillo DA, London WT, Jabbour JT, Zeman W, Sever JL: Isolations of measles virus from cell cultures of two patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Proc Soc Exp Biol Med* 132:272-277, 1969.
16. Dyken PR, Swift A, Durrant RH: Long term follow up patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with inosiplex. *Ann Neurol* 11:359-364, 1982.
17. Anlar B, Yalaz K, imir T, Turanlı G: The effect of inosiplex in subacute sclerosing panencephalitis: a clinical and labor. Study *Eur Neurol* 34:44-47, 1994.
18. Gascon GG, Yamani S, Cafega A, et al: Treatment of subacute sclerosing panencephalitis with alpha interferon alpha. *Ann Neurol* 30:227-228, 1991.
19. Miyazaki M, Hashimoto T, Fujino K, Goda T, Tayama M, Kurodo Y: Apparant response of subacute sclerosing panencephalitis to intrathecal interferon alpha. *Ann Neurol* 29:97-99, 1991.
20. Gascon G, Yamani S, Crowel J, et al: Combined oral isopronosine and alpha interferon therapy in subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 15:346-355, 1993.