

## Subakut Sklerozan Panensefalit Tanısı İle İzlediğimiz Vakalarımız ve Bunların Özellikleri

Mehmet Okan\*, Osman Dönmez\*\*, Ergün Nacartürk\*\*\*, Halil Sağlam\*\*\*\*

**ÖZET.** Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) kızamık virüsünün neden olduğu, patogenezi tam olarak anlaşılamamış ilerleyici nörolojik kusurlarla giden ve ölümlü sonuçlanan merkezi sinir sisteminin yavaş seyirli, ilerleyici bir enfeksiyonudur<sup>1</sup>.

Bu çalışmamızda 1995-1999 yılları arasında kliniğimize çeşitli yakınmalarla başvurarak SSPE tanısı alan 10 vaka incelendi. Vakalarımızın tümünde SSPE tanısı; a) İlerleyici mental yıkımla giden klinik tablo ve b) Hemaglütinasyon inhibisyon veya kompleman fiksasyon yöntemleriyle bakılan kızamık antikor titresinin beyin omurilik sıvısında (BOS) 1/8 ve serumda 1/128'in üzerinde olması ile kondu. Ayrıca hastalığın dönemi ile uyumlu elektroensefalografi (EEG) bulgularının varlığı yol gösterici ve destekleyici bulgu olarak kabul edildi. Vakalarımızda hastalığın başlangıç yaşı 4-13 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 7.5±2.8 yıl idi.

Hastalığın tüm dünyaca kabul edilmiş bir tedavisi henüz mevcut olmayıp, değişik antiviral ajanlar denenmektedir<sup>2-4</sup>. Bunlardan antiviral ve immunomodulator etkisi olduğu bilinen isoprinosine'nin mortalite ve morbitide üzerinde anlamlı olarak etkin olduğu gösterilmiştir<sup>5,6</sup>. Değişmez bir şekilde fatal sonlanan SSPE'de alfa veya beta interferon'un hastalığın remisyon süresini uzattığı şeklinde yayınlar vardır<sup>1-4,7,8</sup>.

**Anahtar Kelimeler .Kızamık .Subakut sklerozan panensefalit.**

### Ten Cases with Subacute Sclerosing Panencephalitis and Their Characteristic Features

**SUMMARY.** Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) is a chronic central nervous system infection of uncertain pathogenesis caused by measles virus. Ten cases of SSPE were diagnosed at Uludağ University Department of Paediatric Neurology between January 1995 and August 1999. The diagnosis was based on history and clinical manifestation, typical EEG findings on routine recording and after I.V. diazepam injection, and high titer of measles antibodies in CSF(>118 by hemagglutination inhibition or complement fixation test) The age of onset was 4-13 years, mean 7.5±2.8 There is currently no specific treatment for SSPE. The efficiency of isoprinosine, an antiviral or immunomodulator agent, remains a controversial issue. More recent therapeutic trials have concentrated on interferon.

**Key Words .Measles .Subacute sclerosing panencephalitis.**

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE); kişilik değişiklikleri, zihinsel yeteneklerde gerileme, silkinme-düşme biçiminde nöbetler ve ilerleyici nörolojik bozukluklarla giden, ölümlü sonuçlanan bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır<sup>1</sup>. Hastalık kızamık virüsünün santral sinir sisteminde meydana getirdiği yavaş seyirli ilerleyici bir enfeksiyondur<sup>1,2</sup>. Kızamık virüsü santral sinir sisteminde üç farklı şekilde enfeksiyon oluşturabilir. Bunlar; A) Akut progressif enfeksiyöz ansefalit B) Akut postenfeksiyöz ansefalit C) subakut sklerozan panensefalit olarak bilinir<sup>8,9</sup>.

SSPE'de beyinde depolanma olmaksızın gri cevherin dejenerasyonu vardır. Belirtiler kızamık geçirilmesinden 5-8 yıl sonra, ortalama 8-10 yaşlarında ortaya çıkar. Kızamıkçık virüsünün de benzer tabloyu oluşturduğu bilinmektedir<sup>10</sup>. Bu çalışmamızda 1995-1999 yılları arasında kliniğimize çeşitli yakınmalarla başvurarak SSPE tanısı alan yedisi erkek, üçü kız çocuğundan oluşan 10 vakanın özelliklerinin sunulması amaçlandı.

\* Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Bursa

\*\* Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

\*\*\* Uzm. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Bursa

\*\*\*\* Uzm. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

## Materyal ve Metod

Bu çalışmamızda 1995-1999 yılları arasında kliniğimize çeşitli yakınmalarla başvurarak SSPE tanısı alan 10 vaka incelendi. Bunların yedisi erkek, üçü kız çocuğundan oluşmaktaydı. Vakalarımızın yaşları; 4-13 yıl arasında değişmekte olup, ortalama  $7.5 \pm 2.8$  yıl idi. Vakalar incelendi. Tüm vakalarımızda SSPE tanısı; a) İlerleyici mental yıkımla giden klinik tablo ve b) Hemaglütinasyon inhibisyon veya kompleman fiksasyon yöntemleriyle bakılan kızamık antikor titresinin beyin omurilik sıvısında (BOS)  $1/8$  ve serumda  $1/128$ 'in üzerinde olması ile kondu. Ayrıca hastalığın dönemi ile uyumlu elektroansefalografi (EEG) bulgularının varlığı yol gösterici ve destekleyici bulgu olarak kabul edildi.

### Bulgular

Subakut sklerozan panensefalit tanısı konulan 10 vakanın yedisi erkek, üçü kız çocuğundan oluşmaktaydı. Yaşları 4-13 yıl arasında değişmekte olup, ortalama  $7.5 \pm 2.8$  yıl idi. Yakınmalar başvurudan 1-12 ay, ortalama  $4.9 \pm 3.8$  ay önce başlamıştı. Başvuruda sekiz vakada hastalığın ikinci dönemine ait EEG bulguları saptanırken iki vakada EEG bulguları izlem sırasında gelişti. Sekiz vakanın tanısı başvuru haftası içerisinde kesinleştirilirken, başlangıç EEG bulguları olmayan iki vakada tanı bize başvurularının sırası ile 1. ve 3. ayında konuldu. Tüm vakalarımızda hemaglütinasyon inhibisyon veya kompleman fiksasyon yöntemleriyle bakılan BOS kızamık antikor titres  $1/8$ 'in üzerinde bulundu.

Vakalarımızın öykülerinden iki tanesinin kızamık geçirdiği öğrenilirken, diğerlerinde kızamık veya kızamıkçık geçirmeye ait bir hikaye alınamadı. Vakalarımızdan sekiz tanesinde kızamığa karşı 9. ayda bir kez aşı yapılmışken iki tanesinde hiç aşı yapılmamıştı.

Tanı sonrası ortalama izlem süremiz tüm vakalarımız için  $12.8 \pm 7.8$  (1-24) ay olup, bu vakalarımızdan 5 tanesi kaybedilirken, diğer 5 vakamızın izlemi ve tedavisi sürdürülmektedir. Kaybedilen vakalarımızda ortalama izlem süresi  $12.4 \pm 7.9$  (5-24) ay, yaşayan vakalarımızın ise ortalama izlem süresi  $16.4 \pm 10.6$  ay olup bu sırası ile 3, 7, 22, 24, 26 ay idi. Kaybedilen vakalarımızdan 4 tanesi sadece isoprinosine tedavisi alırken, 1 tanesi isoprinosine+interferon tedavisi almaktaydı. Yaşayan vakalarımızın ise iki tanesi (izlem süresi 3 ve 7 ay olan vakalar) sadece isoprinosine tedavisi alırken, 3 tanesi isoprinosine+interferon tedavisi almaktadır.

### Tartışma

Çocuklarda, adolesanlarda ve genç erişkinlerde görülebilen SSPE, başlangıç döneminin non-

spesifik belirtileriyle ortaya çıkıp akut, subakut veya kronik bir seyirle genellikle progressif olarak ilerleyerek koma ve ölümlerle sonlanır<sup>1,4,10,11</sup>. Başlangıç semptomları genellikle nonspesifik olup sıklıkla da gözden kaçabilmektedir. Gerçekten de nonspesifik yakınmalardan dolayı ilk bulgularla tanı konulması güçtür. Gerek ülkemizde gerekse de yurt dışında tanı konulan vakaların çoğunluğu hastalığın 2. dönemine ait bulgularla başvurmuş veya tanı almışlardır<sup>7,8,12</sup>. Birinci dönemde huy ve davranış değişiklikleri, unutkanlık, okul başarısında azalma şeklinde olabilen bu yakınmalar genellikle ailelerce çocuğun yaşı ile uyumlu değişiklikler olarak kabul edilmektedir. Ancak bunlara myoklonik karakterde silkinme-düşmelerin ve ekstrapramidal fonksiyonların kaybı ile giden bulguların eklenmesi ile hastalık daha kolay tanınabilmektedir. Kendi vakalarımızdan sekiz tanesi hastalığın ikinci dönemine ait bulgularla geldiklerinden bunlarda başvuruda EEG çekilerek hastalığın 2. dönemine ait tipik EEG bulguları saptanmış, BOS ve serumda da kızamık antikor titrelerine bakılarak tanıları kesinleştirilmiştir. İki vakada başvuru sırasında klinik bulgular silik ve EEG bulguları ise tipik olmadığından tanıları izlem sırasında konulabilmiştir. Hemaglütinasyon inhibisyon veya kompleman fiksasyon yöntemlerine göre standardize edilmiş olan BOS ve serum antikor titrelerinin belli merkezlerle yapılabilme sıkıntısı her yerde kolaylıkla uygulanabilen EEG ve hastalığa özgü bulguların önemi daha da artmaktadır. Hastalığın 1. döneminde EEG tamamen normal iken bu dönemde intravenöz olarak verilen diazepam'la myoklonik deşarjlar ortaya çıkmaktadır<sup>12,13</sup>. Vakaların ortalama % 80'inde görülebilen 2. dönem EEG bulguları ise tipik olup bu dönemde aralıklarla gelen yavaş dalga deşarjları ve bunların intravenöz diazepamla baskılanmaması hastalık için önemli bir bulgudur<sup>10,12,13</sup>.

Kendi vakalarımızın ikisinin başlangıç döneminde başvurularına karşın izlem periyodunda muhtemel tanıları arasında SSPE de düşünülmüş ve bu döneme özgü EEG bulguları ve sonrasında BOS ve serumda kızamık antikorları ile hastalık tanımlanmıştır. Değişmez bir şekilde fatal sonlanan SSPE'de değişik antiviral ajanlar denenmektedir. Bunlardan antiviral ve immunomodülatör etkisi olduğu bilinen isoprinosine'nin çok sayıda hasta üzerinde yapılan iki ayrı çok merkezli çalışmada mortalite ve morbidite üzerinde anlamlı olarak etkin olduğu gösterilmiştir<sup>5,6</sup>. Alfa ve beta interferon'un hastalığın remisyon süresini uzattığı şeklinde yayınlar vardır<sup>2,4,7,8,12</sup>. Kendi vakalarımızın tümünde isoprinosine uygulanırken bunun yanı sıra interferon bu ilacı temin edebilen hastalara uygulanmıştır. Gerçekten de hastalığındaki remisyon ve rölapların patofizyolojisi bilinmemektedir. Stabil durumun viral replikasyon ve immun yanıt arasındaki dengeye bağlı olduğu ve remisyonunda immun sistemin muhtemel rolü üzerinde durulmaktadır. SSPE'li hastalarda BOS interferon sevi-

yeleri düşüktür ve bu hastaların periferik mononükleer hücreleri in vitro uyarılara yetersiz interferon üretimiyle yanıt vermektedirler. SSPE'de interferon tedavisinin bu nedenlerden dolayı etkin olduğuna inanılmaktadır<sup>7</sup>. Kızamık aşısını SSPE ile ilişkisi halen araştırma konusudur. Aşılarda da hastalık görülebilmektedir. Ancak aşılarında görülme oranı 0.5-1/1.000.000 iken, bu oran aşısızlarda yaklaşık on kat daha fazladır<sup>10-12</sup>. Bu nedenle kesin tedavisi bilinmeyen bu hastalıkla daha az karşılaşmak için toplumun tüm bireylerinin kızamık ve kızamıkçığa karşı düzenli aşılanmalarının önemi bir kez daha vurgulanmalıdır.

Doç. Dr. Mehmet OKAN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı  
Tel: (0.224) 442 81 43  
16059 Görükle / BURSA

### Kaynaklar

1. Gascon GG: Sclerotic subacute panencephalitis: Rev Neurol 25 (142) 945-953, 1997.
2. Takahashi T, Hosoya M, Kimura K, Ohno K, Mori S, Takahashi K, Shigeta S: The cooperative effect of interferon-alpha and ribavirin on subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus infections, in vitro and in vivo. Antiviral Res. 37 (1): 29-35, 1998.
3. Anlar B, Yalaz K, Kose G, Saygi S: Beta-interferon plus inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. J Child Neurol 13 (11) 557-559, 1998.
4. Gokcil Z, Odabasi Z, Demirkaya S, Eroglu E, Vural O: Alpha-interferon and isoprinosine in adult-onset subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol Sci. 162 (1): 62-64, 1991.
5. Jones CE, Dyken PR, Huttenlocher PR: Inosiplex therapy in subacute sclerosing panencephalitis, a multi-centre, non randomised study in 98 patients. Lancet, 1:1034-1037, 1982.
6. The isoprinosine-SSPE Research Committee, Fukuyama Y, Nihei K, Matsumoto S: clinical effects of MND -19 (inosiplex) on subacute sclerosing panencephalitis, a multi-institutional collaborative study. Brain Dev. 9:270-282, 1987.
7. Anlar B, Yalaz K, Öktem F, Köse G: Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated intraventricular alpha-interferon. Neurology Feb 48 (2) p. 526-8, 1997.
8. Gascon G, Yaamani S, Crowell RN: Combined oral isoprinosine-intraventricular Alfa interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. Brain and Development 15:5, 346-355, 1993.
9. Norrby E, Kristensson K: Measles virus in brain. Brain Res Bull. 44(3) 213-220 1997 10) Dyken PR: Viral diseases of the Nervous system. In Swaiman F.K. (Ed): Paediatric Neurology. Sec Edition. Mosby year Book, Inc.1994. pp 643-688.
11. Miller RJ, Jubelt B: Infections of the Nervous System, In Rowland PL. (Ed): Merritts Textbook of Neurology Ninth ed. William Wilkins, Baltimore, 1995. Pp. 107-226.
12. Nihei K: Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). Nippon Rinsho 55: (4). 908-915, 1997.
13. Wulff CH: Subacute sclerosing panencephalitis: Serial Electroencephalograph studies. J. Neurol-Neurosurg Psychiatry; 45: 418-421, 1982.