

SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİTLİ ÇOCUKLARDA RETROSPEKTİF KLİNİK DEĞERLENDİRME

Dr. Suat Biçer,¹ Dr. Ömer Faruk Beşer,² Dr. Gülseren Arslan,³ Dr. Ender Aksüyek,³ Dr. Canan Kocaman,³ Dr. Erdal Adal,⁴ Dr. Rengin Şiraneci⁴

¹ Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İstanbul

² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İstanbul

³ S.B. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Departmanı, İstanbul

⁴ S.B. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) vakalarının klinik, elektrofizyolojik ve nöroradyolojik bulgularının geriye dönük incelenmesi.

Materyal ve Metod: SSPE tanılı 16 çocuğun klinik, elektrofizyolojik ve nöroradyolojik bulguları geriye dönük olarak incelendi. Başvuru sırasındaki klinik evreleri Risk & Haddad sınıflamasına göre belirlendi. İzlem süresince hastalığın klinik seyri incelendi.

Bulgular: Hastaların 12'si (%75) erkek, 4'ü (%25) kızdı, tanı yaşları 3-13 yıl arasındaydı. Tümü 2 ay-6 yaş arasında kızamık enfeksiyonu geçirmişti, çoğunda (%87,5) ilk 3 yaşta ve bazılarında (%18,8) ilk 1 yaşta kızamık enfeksiyonu geçirme öyküsü vardı, yedisi aşılmasına rağmen kızamık geçirmişti. Şikayetler 3-12 yaşları arasında başlamıştı. Stereotipik ataklar

ve davranış değişiklikleri en çok görülen başlangıç bulgularıydı. Tanı sırasında vakaların 10'u evre 2A, 5'i evre 2B, 1'i ise evre 2C'deydi. Elektroensefalografi bulguları 10 vakada periyodik yüksek voltajlı yavaş ve keskin dalga kompleksleri, dördünde periyodik lateralize epileptiform deşarjlar şeklindeydi. Dokuz hastanın klinik evrelemede ilerleme olduğu görüldü, dört hastada bir yıl içinde koma ve eksitus gelişti.

Sonuç: SSPE 1-3 yılda ölümlle sonuçlanan ilerleyici bir hastalıktır. Hastaların çoğunda ilk 3 yaşta kızamık geçirme öyküsü vardır. Hastaların yedisi aşılmasına rağmen kızamık enfeksiyonu geçirmişti. Bu durum aşılamadaki primer ya da sekonder yetersizlikler ya da konağın bağışıklık yanıtındaki değişikliklerle ilgili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Aşılma, çocuk, kızamık, subakut sklerozan panensefalit. Nobel Med 2013; 9(1): 49-55

CLINICAL EVALUATION OF CHILDRENS WITH SUBACUTE SCLEROSING PANENCEPHALITIS

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to investigate retrospectively the clinical, electrophysiological and neuroradiological features of patients with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE).

Material and Method: A total of 16 children with SSPE admitted to our clinic were retrospectively evaluated in terms of clinical, electrophysiological and neuroradiological features. The clinical stage of patients at admission was determined based on Risk & Haddad classification. The clinical stages and findings of patients were studied at the follow-up period.

Results: Of all the patients twelve of them were male (75%) and four of them were female (25%). The average age was 8.25 years old at the time of diagnosis. All of the patients had measles before. Most patients (87.5%) had history of measles infection before three years and some

patients (18.8%) have a history of measles infection before one years of age. The symptoms began between 3-12 years of age. Stereotypic attacks and behavioral changes were the common initial symptoms. At the time of diagnosis 10 patients were grade 2A, 5 patients were grade 2B an one patient was grade 2C. In 10 (62.5%) of cases, electroencephalography showed the characteristics periodic complexes with high slow wave activity of subacute sclerosing panencephalitis. Four of patients had periodic latelarized discharges. In nine (56.2%) of cases, the clinical status was progressive in five months, four (25%) patients were comatose and they were died in this period.

Conclusion: SSPE has a gradual progressive course leading to death within one to three years. Most patients have a history of natural measles infection before three years of age. Seven of the patients had had active measles infection despite vaccination. This may be related to primary or secondary failure vaccination or immune responses of host.

Key Words: Child, measles, subacute sclerosing panencephalitis, vaccines *Nobel Med 2013; 9(1): 49-55*

GİRİŞ

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) merkezi sinir sisteminde latent kalan kızamık virüsüne bağlı olarak ortaya çıkan, yavaş ilerleyen, hemen tüm hastalarda ölümlü sonuçlanan bir hastalıktır. İlk kez 1933 yılında bildirilmiş, kızamıkla ilişkisi ise 1960 sonrası ortaya çıkmıştır.¹ Seyrek rastlanan bu hastalığa kızamık geçiren her 100.000 olguda 1 rastlanır. Tüm çocuklara rutin kızamık aşısı yapılmasıyla sıklığı 10-100 kat azalan bu hastalık, kızamık aşılamaının istenilen düzeylerde olmadığı Hindistan ve Pakistan gibi nüfusu yoğun olan ülkelerde ve yurdumuzun aşılama oranı düşük olan bazı yörelerinde yüksek oranda görülmektedir.¹ Bu çalışmada, SSPE tanısıyla çocuk nörolojisi servisine yatırılan hastaların klinik özelliklerinin, elektrofizyolojik ve radyolojik bulgularının incelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Son 1 yılda çocuk nörolojisi servisine yatırılan hastalar arasında SSPE tanısı alan 16 vaka retrospektif olarak değerlendirildi. SSPE tanısı, tipik klinik bulguları olan (önceden sağlıklı olan çocuklarda, mental ve davranışsal semptomlar ile miyoklonik jerklerin görülmesi), uyku veya diazepamli elektroensefalografi (EEG)'de suprese olmayan periyodik yüksek yavaş dalga aktivitesi mevcut olan, yükselmiş BOS kızamık antikör titresi (immunofloresan ile 1/5'den yüksek titreler) saptanan, titresizlerde ise antikör pozitifliği gösterilen

veya immunoassay (ELISA) ile titresiz olarak pozitif bulunan hastalara konuldu.

Hastaların yatış dosyaları incelenerek anamnez, fizik muayene, laboratuvar, elektroensefalografi, kranyal görüntüleme sonuçları değerlendirildi. Vakaların buldukları klinik evreler değerlendirilerek, taburcu edildikten sonraki izlem süresinde klinik bulgularının seyri incelendi. Tanı klinik bulgular, spesifik EEG paternleri, kan ve beyin-omurilik sıvısında (BOS) yüksek kızamık antikör titrelerinin saptanması ile kondu. Hastaların başvuru anındaki evre ve nörolojik yetersizlik indeksleri (NDI) belirlendi. Evrelendirme Risk ve arkadaşlarının önerdiği şekilde yapıldı.² Evre 1: İlerleyici psikoentellektüel ve/veya nonspesifik nörolojik semptomların varlığı.

Evre 2A: Stereotipik ataklar var, düşme yok ve yardımsız yürüyebiliyor.

Evre 2B: Stereotipik ataklar var, düşüyor, yardımsız yürüyemiyor.

Evre 2C: Ataklar nedeniyle yatağa bağımlı.

Evre 3A: Az sayıda amaçsız spontan hareketler ve uyarılara yanıt var.

Evre 3B: Ağrılı uyaranlara karşı motor yanıt var.

Evre 3C: Derin koma ve ölüm.

Tüm hastalara başvuru anı ve izlemler sırasında, uluslararası 10-20 sistemi kullanılarak 10 kanallı EEG cihazı ile EEG çekimi yapıldı. EEG'ler zemin aktivitesi ve patolojik aktiviteler açısından değerlendirildi. Diazepam ve uyku EEG'sinde suprese olmayan periyodik yüksek amplitüdü yüksek yavaş dalga aktivitesi tipik patern olarak kabul edildi. →

Kranyal görüntüleme 6 hastada yapıldı, bunların 3'üne bilgisayarlı tomografi (BT), 3'üne manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmıştı. Vakaların görüntüleme bulguları serebral atrofi, subkortikal, kortikal, beyin sapı ve bazal ganglionlardaki patolojiler bakımından incelendi. Semptomların başlangıcı ile hastanın yatağa bağlanması arasında geçen süre ve hastalık başlangıcı ile ölüm arasında geçen süreler prognozun değerlendirilme kriteri olarak kullanıldı.

BULGULAR

2006 yılında subakut sklerozan panensefalit tanısı konulup takip ve tedavi altına alınan 16 hastanın 12'si (%75) erkek, 4'ü (%25) kız çocuğuydu (Tablo 1). Vakaların tümü kızamık enfeksiyonu geçirmişti. Kızamık geçirilen yaşlar 2 ay ile 6 yaş arasında (ortalama $2,39\pm 1,66$ yıl) değişiyordu. Şikayetler 3-12 yaş arasında (ortalama $7,93\pm 2,69$) başlamıştı. SSPE için latent dönem ortalama $5,43\pm 0,59$ yıl (2-10 yıl arasında) idi. Üç hasta ilk yaşta (2 aylık ve 8'er aylık iken) kızamık geçirmişti, bu vakaların latent dönemi 5 (n: 2) ve 8 (n: 1) yıl sürmüştü. Beş yaşın üzerinde kızamık geçiren 2 hasta vardı, bunlar 6 yaşındayken enfeksiyonu geçirmişlerdi, her ikisinde de, 5 yıl süren bir latent dönemi takiben hastalık semptomları başlamıştı. Hastaların tanı konulduğu sıradaki yaşları 3 ile 13 yaş arasında (ortalama $8,25\pm 2,90$) değişiyordu (Tablo 1). Vakaların %50'sine (n: 8) hiç kızamık aşısı yapılmamış, yedi vakaya 1 doz, birine ise 2 doz kızamık aşısı yapılmıştı. Hiç kızamık aşısı yapılmayan 8 vakanın 4'ü kız, 4'ü erkekti. Kızamık enfeksiyonu geçirmeden önce aşılması olmayan vaka sayısı 11 olup, 3 vaka 2 ve 8'er aylık iken kızamık geçirmişti. Yedi hastaya (%43,8) sadece 1 doz aşı yapılmıştı. Bir doz kızamık aşısı yapılan bu 7 hastanın tümü ilk 3 yaşta kızamık geçirmişti (Tablo 1).

Vakaların başlangıç semptomları değişik tipte, özellikle başta öne düşme şeklinde nöbetler (n: 12) ve psikoentellektüel semptomlar (davranış ve kişilik bozuklukları) (n: 4) şeklindeydi. Psikoentellektüel semptomlar ve myoklonik/atonik silkinme hareketleri şeklinde stereotipik hareketler tüm olgularda mevcuttu (Tablo 2). Yedi hastanın jeneralize tonik klonik nöbetleri vardı. Altı hasta yardımsız yürüyemiyordu, 1 hasta tanı sırasında yatağa bağımlıydı. Tüm vakalarda spontan hareketler vardı. Tanı sırasında hastaların sözlü ve ağızlı uyanılara yanıtı mevcut olup, hiçbir vaka derin komada değildi. Evre I'de iken tanı konulan hasta yoktu. Tanı konulduğu dönemde hastaların 10'u evre 2A, beşi evre 2B, biri ise evre 2C'de idi (Tablo 2). Evre 2A'dakilerin %60'ının tanı konulduğunda nöbetleri başlamamış, %40'ının ise nöbetleri başlamıştı. Evre 2B'de tanı alan vakaların da %60'ının tanı konulduğunda nöbetleri başlamamış, %40'ının

ise nöbetleri başlamıştı. Evre 2C'de tanı alan 1 hastada da nöbetler başlamıştı. 1. evrede ve 3. evrede tanı konulan vaka yoktu (Tablo 1).

Yedi hasta nöbetler geçirmişti, dördünün elektroensefalografisinde zemin aktivite düzensizliği yanında periyodik yüksek voltajlı yavaş ve keskin dalga kompleksleri (tipik bulgu), üçünde ise periyodik lateralize epileptiform deşarjlar ve düzensiz zemin aktivitesi (atipik bulgu) vardı. Tanı anında nöbeti olmayan 9 vakanın 2'sinin elektroensefalografisi normal olup, diğer 6 hastada tipik bulgular, 1 vakada atipik bulgular saptandı (Tablo 1). Tanı konulduğunda nöbetleri olmayan hastaların %66,7'si evre 2A, %33,3'ü evre 2B'deydi. Nöbetleri başlamış olan hastaların ise %57,1'i evre 2A, %28,6'sı evre 2B, %14,3'ü ise evre 2C'deydi.

Altı vakanın kranyal görüntülemesi yapılabilirdi, 4'ünde normal bulundu, bunların 3'üne BT, birine MRG yapılmıştı. Patolojik BT bulguları kortikal ve subkortikal atrofi, şüpheli ak madde hasarı ile giruslarda genişleme şeklindeydi. Kranyal görüntüleme bulguları patolojik olan 2 vakanın MRG bulgularında ise kortikal ve subkortikal bölümlerde, bazal ganglionlarda atrofi görülüyordu (Tablo 1).

Vakaların izlem süresi tanı anından itibaren 1 ay ile 14 ay arasında değişiyordu, 6 vakanın izlemi 6-14 ay arasında, daha yeni tanı konulan diğer 6 vakanın izlemi ise 1-5 ay arasında değişen sürelerde yapıldı. Beş ay ve daha uzun süre izlenmiş olan 9 hastanın klinik evrelemesinde ilerleme olduğu görüldü. İzlem süresi 1 ve 2'şer ay olan iki hastanın kliniğinde bir değişme gözlenmedi, yine 1 ve 2'şer ay izlenen diğer iki vakada ise evre 2A'dan evre 1'e gerileme söz konusuydu (Tablo 2).

TARTIŞMA

SSPE, defektif kızamık virüsünün yavaş viral enfeksiyonu sonucu merkezi sinir sisteminde oluşturduğu nörodejeneratif ve inflamatuvar bir hastalıktır. Kızamık enfeksiyonundan 1-10 yıl, ortalama 5-8 yıl sonra ortaya çıkar. Görülme yaşı çok fazla değişkenlik gösterebilen bu hastalık başlıca çocukluk döneminde ortaya çıkmakta olup, adolesan ve hatta erişkin dönemde başlayan vakalar da bildirilmiştir.^{3,4} Başlangıç yaşını etkileyen en önemli faktör latent dönemin uzunluğudur. İleri yaşlarda başlayan vakaların kızamık geçirme yaşları erken olmakla beraber, latent dönemleri uzundur.⁵ Öztürk ve ark. 1983-1998 yılları arasındaki SSPE olgularının (n:36) latent dönemini 9 yıl, Yiş ve ark. ise (n:33) 4-12 yıl arasında bildirmişlerdir.⁶ Anlar ve ark. ise 1975-1994 yılları arasındaki vakaların latent döneminin 7-9,9 yıl arasında, 1995-1999 yıllarındaki vakaların latent döneminin ise $5,9\pm 4,3$ olduğunu saptamışlardı.⁷ Latent dönemin süresini →

Tablo 1: SSPE hastalarının epidemiyolojik ve klinik özellikleri								
Vaka no	Cinsiyet	Kızamık aşı durumu	Kızamık geçirme yaşı (yıl)	Latent dönem (yıl)	IgG oranı	EEG bulguları	Kranyal görüntüleme bulguları	Evreleme
1	E	Yok	6	5	> 4:1	Atipik	Yok	Evre 2A
2	E	Yok	3	5	> 4:1	Tipik	BT: N	Evre 2A
3	E	Yok	3	2	> 4:1	Tipik	MR: N	Evre 2B
4	E	9. ay	1	2	> 4:1	Tipik	Yok	Evre 2B
5	E	9. ay	2 ay	5	> 4:1	Atipik	Yok	Evre 2B
6	E	Yok	2	10	> 4:1	Atipik	BT: Şüpheli ak madde hasarı, MR: bazal ganglionlarda ve yer yer ak maddede atrofi bulguları	Evre 2A
7	E	9. ay	2	3	> 4:1	Tipik	Yok	Evre 2A
8	K	Yok	3	4	> 4:1	Tipik	Yok	Evre 2C
9	K	Yok	6	5	> 4:1	Tipik	Yok	Evre 2A
10	E	9. ay	2	4	> 4:1	Tipik	Yok	Evre 2B
11	E	9. ay	3	6	> 4:1	Normal	Yok	Evre 2A
12	E	9. ay	8 ay	8	> 4:1	Tipik	Yok	Evre 2B
13	K	Yok	2	6	> 4:1	Normal	BT: N	Evre 2A
14	K	Yok	2	10	> 4:1	Atipik	BT: Kortikal ve subkortikal bölümlerde atrofi, giruslarda genişleme	Evre 2A
15	E	9. ve 15. aylar	8 ay	5	> 4:1	Tipik	Yok	Evre 2A
16	E	9. ay	2	7	> 4:1	Tipik	BT: N	Evre 2A

Tipik: Periyodik yüksek voltajlı yavaş ve keskin dalga kompleksleri ve zemin düzensizliği

Atipik: Periyodik lateralize epileptiform deşarjlar ve zemin düzensizliği N=Normal

etkileyen faktörler tam olarak bilinmemektedir, kızamık virüsünün alt tipleri ve konağın immun yanıtındaki değişikliklerle ilgili olabilir.⁷ Son yıllarda özellikle küçük yaşta ortaya çıkan vakaların sayısında artış olduğu bildirilmektedir.⁸ Bir yaştan altunda iken kızamık geçirenlerde çok erken dönemde ortaya çıkabilir, çünkü erken yaşta geçirilen enfeksiyonun oluşturduğu immun yanıtın yetersiz olduğu düşünülmektedir.^{7,9} Ayrıca, ilk yaşta kızamık geçirenlerin SSPE'ye yakalanma riskinin, 5 yaşından sonra geçirenlere göre 16 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Doğumdan çok kısa bir süre önce intrauterin olarak kızamık virüsüyle karşılaşan ve 14. ayda SSPE tanısı alan bir olgu bildirilmiştir.⁸ İlk yaşta iken kızamık enfeksiyonu geçiren 3 vakamız vardı. Bu hastaların semptomlarının başlama yaşı ise 6 ve 9 yaşlarıydı. Şikayetlerinin başlangıç yaşları 3-11 yıl arasında değişen vakaların latent süreleri 2-10 yıl (ortalama 5,5 yıl) arasındaydı, şikayetlerinin başlangıç yaşları en düşük (3 ve 5 yaş) olan iki hastanın latent süreleri en kısa (2 yıl) iken, başlangıç yaşları en yüksek (12 yaş) olan iki hastanın ise 10 yıl gibi uzun bir süreydi.

SSPE çoğunlukla erkek çocuklarda görülmektedir.^{1,11} Vakalarımızın %75'inin erkek olması, bu görüşü destekler niteliktedir. Kızamık enfeksiyonunun görülme

sıklığı bakımından cinsiyetler arasında fark olmamasına karşın, SSPE'nin erkeklerde 3 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.⁵ Yiş ve ark. vakalarının %79'unu erkek olarak bildirmişlerdir.⁴ İrdem ve arkadaşlarının 65 hastalık serisinde de erkek hastaların oranı %77 olarak bulunmuştur.¹² Öztürk ve ark. erkek/kız oranını 2/1 olarak saptamışlardır.⁶ Hindistan'da yapılan bir çalışmada da erkek olguların oranı fazlaydı (E/K: 2,7).¹³ Buna karşılık 16 hastanın değerlendirildiği Hergüner ve arkadaşlarının çalışmasında erkek ve kız olgu sayıları eşitti.¹⁴ Bu hastalığa ait cinsiyet farkının nedeni bilinmemektedir.

SSPE'nin, aktif kızamık enfeksiyonu geçirmeyen, hatta aşılama sonrası ortaya çıkması, aşı virüsünün de SSPE gelişiminde rolü olabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Bu vakalar enfeksiyonu subklinik geçirenler de olabilir.^{13,14} Ancak SSPE ile kızamık aşı suşu arasında kesin bir ilişki bulunmaması, aşılamanın yaygın olduğu bölgelerde SSPE görülme sıklığında belirgin azalma saptanması ve aşı genotipi olan genotip A'nın hiçbir SSPE vakasında saptanmaması aşı suşunun değil, sokak suşunun hastalık oluşumunda esas rolünün olduğunu düşündürmektedir.¹⁵⁻¹⁷ Yapılan çalışmalarda aşılama ile ilgili olduğu düşünülen vakalara rastlanmamıştır.^{7,13,15-17} Kızamık aşısı yapılmış olanlarda da SSPE görülebilmesi, aşılama primere ya da sekonder yetmezliklere bağlı olabilir.¹⁸ Plasentadan geçen antikorların mevcudiyetini sürdürmesine bağlı olarak yeterli antijen oluşumunun olmaması ve hastalığın subklinik geçirilmesi etken olabileceği gibi, aşının saklanması ve taşınmasındaki olası problemler ya da eksik dozda aşılama da immun yanıtın yeterli olmamasına sebep olabilir.^{13,19} Bu durumda, aktif ya da subklinik olarak geçirilen enfeksiyon konağa ait bazı faktörlerle bir araya geldiğinde SSPE gelişimi için risk oluşturmaktadır.¹⁴ Ülkemizde kızamık aşısı uzun bir süre 9 aylık iken yapılmıştır. Hiç aşı yapılmayan vaka sayısı 8, ilk 1 yaşta enfeksiyonu geçirmesine rağmen aşılama olmuş olan vaka sayısı da 3 olarak saptandı. Aşılama vakalarımızın %87,5'i 9 aylık iken 1 doz aşılama olmuş, 9. ve 15. aylarda olmak üzere 2 doz aşılama olmuş olan 1 vakada da kızamık enfeksiyonu 8 aylık iken geçirilmişti. Ceyhan ve arkadaşlarının vakalarının yarısı (n: 8) aşılama olmamış, diğer yarısı ise 9 aylık iken aşılama olmuştu.¹⁹ Kızamık enfeksiyonu geçirmeyip, aşılama ile antikor oluşturan genç annelerin bebeklerinde, özellikle 6-8. aylar gibi bu koruyucu antikorların düzeyinin azaldığı dönemde subklinik kızamık enfeksiyonu geçirme riski var olup, bu durum SSPE'nin ortaya çıkma olasılığını artırmaktadır.⁶ İki doz aşılama ise daha yüksek antikor düzeyi ve uzun süreli bağışıklık sağlayabilir. Son yıllarda ise kızamık aşısının ilk dozu kabakulak ve kızamıkçık aşılarıyla kombine olarak (MMR) 12. ayda ve hatırlatma dozu da ilköğretim öncesinde (5-7 yaş arasında, →

yine MMR şeklinde) yapılmakta olup, daha yüksek bir bağışıklık oluşturacağı düşünölmektedir. Vakalarınıztın tümü kızamık geçirmiş olup, yarısına kızamık aşısı yapılmıştı (7 hastada 1 doz, 1 hastada 2 doz), 8 hastada ise kızamık aşısı hiç yapılmamıştı. Bu durum hiç aşılınmamanın yanında, 9. ayda aşılınmanın da SSPE gelişimindeki önemli rolünü gösterir niteliktedir.

SSPE genellikle kişilik değışiklikleri ve davranış bozukluklarıyla başlar, bunu ekstremiteler, gövde ve baştaki myokloniler, fokal ya da jeneralize nöbetler, atoni, piramidal ve ekstrapiramidal sistem bulguları, otonomik bozukluklar ve demans takip eder.²⁰ Başlangıcı davranış ve bilişsel fonksiyonların bozulması şeklinde olan SSPE psikiyatrik bozukluklarla karışabilir.¹⁴ Öztürk ve arkadaşlarının vakalarının %50'sinde ilk bulgu olarak davranış değışiklikleri mevcut olup, ilk bulgu olarak myoklonik/atonik nöbetler %30'unda, jeneralize tonik klonik nöbetler ve görsel bozukluklar daha düşük orandaydı.⁶ Buna karşılık Hergüner ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %43,7'sinin tanısının konulduğu dönemde periyodik myoklonik/atonik nöbetleri vardı.¹⁴ İrdem ve arkadaşları, vakaların %92,3'ünün tanısı sırasında myoklonileri olduğunu belirtmişlerdir.¹² Hastalarımızda, diğer çalışmalarda olduğu gibidavranış değışiklikleri ve görsel bozukluklar ilk saptanan bulgular olarak göze çarpmıyordu.^{12,14} Aydın ve arkadaşlarının vakaları da benzer şekildedeydi.²¹ Hastalara tanı konulduğunda psikoentellektüel semptomların yanında myoklonik/atonik nöbetlerin de mevcut olması, ilk semptomlar olan davranış ve bilinç bozukluklarının özellikle hastalığın başlangıcında hafif olduğu dönemde aile tarafından fark edilemediğini düşündürmektedir. Klasik klinik şeklinden farklı olarak hızlı seyreden, atipik bulgularla ortaya çıkan hastalar bildirilmiştir.^{22,23} Baş ağrısı, bulantı, kusma, akut görme kaybı, fokal ya da jeneralize nöbetler, hemiparezi, psödötümör serebri, ataksi ve akut ansefalopati bunlar arasında sayılabilir.^{4,24} Bu nedenle, açıklanamayan nörolojik bulgularla getirilen vakalarda da SSPE'den şüphelenilmesi gerektiği söylenebilir. Özellikle motor-mental geriliği olan, ak madde ve/veya gri madde tutulumuna ait bulguları olan her hastada ayırıcı tanıda SSPE akla gelmelidir.

Hastaların başvuru sırasındaki evrelerinin tümünün evre 2'de olduğu, hiçbir hastanın 1. evredeyken tanı almadığı görüldü. Tanı konulduğu dönemde vakaların 10'u evre 2A, 5'i evre 2B, 1'i ise evre 2C'de idi. Yiş ve ark. vakalarının %52'si evre 3A'da olup, diğerleri evre 2C (%21), evre 2A (%9), evre 2B (%6), evre 3B (%6) ve evre 1 (%6) şeklindeydi.⁴ Hergüner ve arkadaşlarının, hastalık başlangıcıyla başvuru arasındaki sürenin 2,7±1,4 ay olduğu SSPE'li 16 hastalık serisinde de 1. evrede hasta yoktu, hastaların tanı sırasındaki evreleri evre 2A (n:6), evre 2B (n:3), evre 3A (n:1),

Tablo 2: Hastaların tanı sırasındaki klinik özelliklerine göre yapılan evrelemeleri

No	Psiko-entellektüel semptomlar	Stereotipik ataklar	Yardımsız yürüme	Yatağa bağımlılık	Spontan hareketler	Uyarılara yanıt	Derin koma	Evreleme
1	1	1	1	2	1	1	2	Evre 2A
2	1	1	1	2	1	1	2	Evre 2A
3	1	1	2	2	1	1	2	Evre 2B
4	1	1	2	2	1	1	2	Evre 2B
5	1	1	2	2	1	1	2	Evre 2B
6	1	1	1	2	1	1	2	Evre 2A
7	1	1	1	2	1	1	2	Evre 2A
8	1	1	2	1	1	1	2	Evre 2C
9	1	1	1	2	1	1	2	Evre 2A
10	1	1	2	2	1	1	2	Evre 2B
11	1	1	1	2	1	1	2	Evre 2A
12	1	1	2	2	1	1	2	Evre 2B
13	1	1	1	2	1	1	2	Evre 2A
14	1	1	1	2	1	1	2	Evre 2A
15	1	1	1	2	1	1	2	Evre 2A
16	1	1	1	2	1	1	2	Evre 2A

1: Var, 2: Yok

evre 3B (n:6) şeklindeydi.¹⁴ Daha geniş bir hasta grubunun (65 hasta) incelendiği çalışmada ise 1. evrede yakalanan 4 vaka vardı, çoğu hasta (n:54) 2. evrede, 7 hasta da 3. evrede tanı almıştı.¹² SSPE hastalarının 1. evrede tanı alma oranının düşük olmasının nedeni ailelerin eğitim, kültür ve sosyoekonomik düzeylerinin düşük olmasına bağılı olarak hastalık semptomlarının farkında olmamaları ve sağlık kuruluşuna başvurmada gecikmeleri olarak düşünölmektedir. Tanıdaki gecikmenin daha az bir kısmı ise belirtilerin az olduğu dönemde doktorların SSPE düşünmemelerine ya da mevcut semptomların ayırıcı tanısı için gerekli olan laboratuvar, EEG ve kranyal görüntüleme tetkiklerinin yapılmasındaki gecikmeye bağılı olabilir, bunu değerlendirmek için objektif çalışmalara gereksinim vardır. Tedaviye erken dönemde başlanırsa alınacak yanıtın da daha iyi olması muhtemeldir. Bu bakımdan, motor ve mental fonksiyonlarında gerileme olan, periyodik nöbetleri gözlenen olgularda SSPE akla ilk gelmesi gereken hastalıklar arasında olmalı ve tetkikleri için gecikilmemelidir.

Hastalığa ait EEG paterninin tanı için tipik olduğu söylenebilir. EEG bulgularının hastalığın progresyonuyla ilişkili olması klinik önemini artırmaktadır.²⁵ SSPE'de en sık görülen EEG anomalileri olan periyodik kompleksler, anterior delta aktivitesi ve yaygın, yüksek voltajlı (200-500 mV) fokal epileptik deşarjlar-keskin yavaş dalga patlamaları bilateral ve senkron olarak, özellikle frontal ve rolandik bölgelerde, sıklıkla myoklonik nöbetlerin ortaya çıktığı dönemde görülür, 4-10 saniyelik aralarla tekrarlar ve bu patlamalar diazepamla baskılanmaz.^{4,12} Yapılan çalışmalarda erken evrelerde EEG bulgularının normal olduğu →

bildirilmiştir.^{26,27} Erken evrelerde EEG'si normal olan hastaların diazepam verilerek çekilen EEG'lerinde burst-supresyon paterninin ortaya çıktığı, periyodisitenin belirginleştiği çeşitli çalışmalarda saptanmıştır.^{12,14,26} Deşarjların daha çok oksipital bölgelerde belirgin olduğu, periyodik komplekslerin hemisferler arası asenkron özellik gösterdiği ve periyodik lateralize epileptiform deşarjlar şeklinde olan atipik EEG bulgularının da görülebildiği ve bu atipik hastaların diazepam verilerek tekrarlanan EEG incelemelerinde tipik bulguların ortaya çıktığı rapor edilmiştir.^{12,25,26,28} Atoni ve myokloniler uykuda klinik olarak görülmeyebilir ancak paroksizmal EEG bulguları uykuda da görülmektedir.²⁹ Yedi olgunun tanı esnasında nöbetleri başlamıştı, 4'ünün elektroensefalografisinde zemin aktivite düzensizliği yanında periyodik yüksek voltajlı yavaş ve keskin dalga kompleksleri şeklinde olan tipik bulgular, 3'ünde ise periyodik lateralize epileptiform deşarjlar ve düzensiz zemin aktivitesi şeklinde olan atipik bulgular vardı. Tanı anında nöbeti olmayan 9 hastanın 2'sinin elektroensefalografisi normal olup, diğer 6 hastada tipik bulgular, 1 olguda atipik bulgular saptandı. Nöbetleri olmayan olguların %66,7'si evre 2A, %33,3'ü evre 2B'deydi. Nöbetleri olan hastaların ise %57,1'i evre 2A, %28,6'sı evre 2B, %14,3'ü ise evre 2C'deydi. İlk EEG incelemeleri normal olan 2 hastanın ve atipik olan 4 hastanın diazepam verilerek tekrarlanan incelemelerinde tipik bulguların ortaya çıktığı görüldü. Bu durum, SSPE'de, özellikle nöbetlerin başlamadığı dönemde EEG bulgularının normal olabileceğini, ayrıca atipik bulgulara da rastlanabileceğini desteklemekte olup, SSPE düşünülenlerde EEG incelemesinin diazepam verilerek gerçekleştirilmesinin erken tanı şansını artıracağına işaret etmesi bakımından önemlidir.

Klinik bulgular ile nörolojik görüntüleme ve nöropatoloji bulguları her zaman bağlantılı değildir, beyin BT ve MRG bulguları normal olabilir.¹⁴ Görüntüleme yöntemleri SSPE tanısı değil, ayırıcı tanısı için önemlidir. SSPE'de patoloji genellikle parietookspital ve arka temporal bölgelerde olup, subkortikal ve derin ak maddede değişiklikler meydana gelir. Görüntüleme hastalığın erken döneminde genellikle normaldir, hafif ödem görülebilir. Hastalık ilerledikçe BT'de yaygın ödem, serebral korteks, serebellum ve beyin sapında atrofi, ventriküller ve sulkuslarda genişleme, kranyal MRG'de kortikal atrofi ve periventriküler ak madde değişiklikleri ortaya çıkar.^{4,10,14,30-32} Kortikal, subkortikal ve bazal gangliyonlarda multipl hipodens lezyonlar olabilir.^{6,10,12} Bazen hastalığın başlangıcından yıllar sonra bile BT normal olabilir.¹² Öztürk ve arkadaşları hastaların yarısında, Anlar ve arkadaşları %71'inde, İrdem ve ark. ise %91,7'sinde BT'nin normal olduğunu saptamıştı.^{6,12,26} İncelediğimiz serideki 5 hastaya BT yapılmış ve 3'ü normal bulunmuştu. Patolojik BT bulguları şüpheli ak madde hasarı, kortikal

ve subkortikal atrofi ve giruslarda genişleme şeklindeydi. BT'de şüpheli ak madde hasarı olan hastanın kranyal MRG incelemesinde bazal ganglionlar ve yer yer ak maddede atrofi bulguları vardı. Ak maddedeki anormallikleri saptamada kranyal MRG'nin duyarlılığı BT'ye göre daha iyidir.^{14,30,32} Hastalığın en sık görülen MRG bulguları multifokal derin ak madde değişiklikleri, serebral atrofi, periventriküler ak madde ve kortekste lezyonlar şeklinde olup, bazal gangliyonlar, serebellum, frontal ak ve gri madde tutulumu ve akut inme atağı bulguları da görülebilir.^{6,12,31-33} Lezyonlar erken dönemde korteks ve subkortikal ak maddeden başlayıp, ilerleyen dönemde periventriküler ak maddeye yayılım gösterir.¹⁴ Brismar ve ark. 52 hastalık serilerinde en erken MRG bulgularının T2A serilerinde fokal hiperintensite ve ardından atrofik değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir.³¹ Anlar ve arkadaşlarının 26 hastalık serilerindeki en sık MRG bulgusu periventriküler ak madde lezyonları olarak, daha az sayıda ise pial ve parankimal kontrast tutulumları bildirilmiştir.³³ Klinik evreyle MRG bulguları arasında bağlantı olmadığı, ancak hastalık süresiyle MRG bulgularının değiştiği bildirilmiştir.^{14,33} Bazal gangliyon tutulumu ileri evrelerde, özellikle evre 3A ve sonrasında görülür.³¹ Evre 3B'de olup, ak madde tutulumu olmadan sadece bazal ganglion tutulumu da bildirilmiştir.³² Hastalığın erken dönemlerinde MRG bulguları genellikle normal olup, ileri evrelerde, hastalık stabil de olsa atrofi gibi değişiklikler sıklıkla görülmektedir.¹⁴ Yiş ve ark. akut hemipareziyle başvuran bir hastanın kranyal MRG incelemesinde difüzyon ağırlıklı serilerde akut iskemik inme bulguları olduğunu saptamışlardı.⁴ Hastalığın klinik bulgularıyla nöroradyoloji ve patoloji bulguları arasında her zaman bağlantı olmaz. Yapılan çalışmalar hastalığın klinik evresiyle kranyal MRG bulguları arasında bağlantı olmadığını göstermiştir.^{6,14,33} Bu nedenle her iki kranyal görüntüleme yöntemi, erken dönemde normal olabilmeleri nedeniyle hastalığın tanısı için gerekli olmadığı gibi, ağırlığını ve prognozunu değerlendirmede de kullanılmaz, ayırıcı tanı için gereklidir. BT yapılan tüm hastaların evre 2A'da olması, patolojik ve normal hastaların evrelerinin aynı düzeyde olması, MRG yapılan vaka sayısı çok olmasa bile benzer özellikleri göstermesi de bu görüşü desteklemektedir. SSPE düşünülenlerde BT yerine MRG yapılması daha uygun olacaktır.

Vakaların izlem süresi tanı anından itibaren 1 ay ile 14 ay arasında değişiyordu, 6 hastanın izlemi 6-14 ay arasında, daha yeni tanı konulan diğer 6 hastanın izlemi ise 1-5 ay arasında değişen sürelerde yapıldı. Beş ay ve daha uzun süre izlenmiş olan 9 hastanın klinik evrelemesinde ilerleme olduğu görüldü. İzlem süresi 1 ve 2'şer ay olan iki hastanın kliniğinde bir değişim gözlenmedi, yine 1 ve 2'şer ay izlenen diğer iki vakada ise evre 2A'dan evre 1'e gerileme söz konusuydu. →

Yaygın aşı programına rağmen görülmeye devam eden kızamık enfeksiyonunun bir sekeli olarak ortaya çıkan, etkili bir tedavisi olmayan ve vakaların %95'inin öldüğü subakut sklerozan panensefalit, halen sorun olmayı sürdürmektedir. Hastalığı önlemenin tek yolu kızamık aşısını her çocuğa uygun yaşlarda yapmaktır. Bunun yanında hastalığın iyi bilinmesi, erken dönem semptomlarının tanınması ve tedavi seçeneklerinin artırılmasına yönelik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Hastalığın tanısında klinik bulgular ve elektroensefalografi bulguları önemlidir. Bu hastalığın ulusal bir sağlık sorunu olmaktan çıkarılması için kızamık aşılama programı düzenli, yaygın ve etkin bir şekilde

uygulanmalıdır. Hastaların büyük çoğunda (%87,5) ilk 3 yaşta ve bazı hastalarda (%18,8) ilk yaşta kızamık enfeksiyonu geçirme öyküsü vardı. Hastaların 5'i (%31,2) aşılmasına rağmen kızamık enfeksiyonu geçirmişti. Bu durum aşılamadaki primer ya da sekonder yetersizlikler ya da konağın bağışıklık yanıtındaki değişikliklerle ilgili olabilir. Kızamık aşısı MMR şeklinde Türkiye'de son yıllarda 1. yaş gününün sonrasında (12-15 ay arasında) ve ilkökula başlamadan önce ya da ilkökul 1. sınıfta (6-7 yaş) yapılmaya başlanmıştır. Bu program kızamık hastalığı ve subakut sklerozan panensefalitin eliminasyonunu artırmada etkili olabilir.



i	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Suat Biçer Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İstanbul suatbicer@yahoo.com
✓	GÖNDERİĞİ TARİHİ: 14 / 10 / 2010 • KABUL TARİHİ: 27 / 06 / 2011

KAYNAKLAR

1. Dai Aİ. Önlenebilir bir hastalık: Subakut Sklerozan Panensefalit. *STED* 2004; 13: 193.
2. Risk WS, Haddad FS, Chemali R. Substantial spontaneous long-term improvement in subacute sclerosing panencephalitis. Six cases from the Middle East and a review of the literature. *Arch Neurol* 1978; 35: 494-502.
3. Frings M, Blaeser I, Kastrop O. Adult-onset subacute sclerosing panencephalitis presenting as a degenerative dementia syndrome. *J Neurol* 2002; 249: 942-943.
4. Yiş U, Erdoğan S, Baştemir M. Subakut sklerozan panensefalit tanısı ile izlenen hastalarımızın değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş* 2010; 45: 49-52.
5. Khare S, Kumari S, Verghese T. Subacute sclerosing panencephalitis in Delhi. *J Trop Pediatr* 1994; 40: 326-328.
6. Ozturk A, Gurses C, Baykan B, Gokyigit A, Erasoy M. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical and magnetic resonance imaging evaluation of 36 patients. *J Child Neurol* 2002; 17: 25-29.
7. Anlar B, Kose G, Gurer Y, et al. Changing epidemiological features of subacute sclerosing panencephalitis. *Infection* 2001; 29: 192-195.
8. Tatlı B, Yılmaz K, Aydın N, Çalışkan M, Özmen M. Konjenital kızamık enfeksiyonu: 14 aylık subakut sklerozan panensefalit vakası. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 287-290.
9. PeBenito R, Naqvi SH, Arca MM, et al. Fulminating subacute sclerosing panencephalitis: a case report and literature review. *Clin Pediatr* 1997; 36: 149-154.
10. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *Postgrad Med J* 2002; 78: 63-70.
11. Carman WF, Johnson S. Subacute sclerosing panencephalitis in South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83: 117-118.
12. İrdem A, Ecer S, Akay Öztürkmen H, Özbek MN, Devicioğlu C. Subakut Sklerozan Panensefalit Hastalarının Klinik ve Görüntüleme Özellikleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2004; 31: 48-54.
13. Manayani DJ, Abraham M, Gnanamuthu C, et al. SSPE-the continuing challenge: a study based on serological evidence from a tertiary care centre in India. *Indian J Med Microbiol* 2002; 20: 16-18.
14. Hergüner ÖM, Altunbaşak S, Baytok V, et al. Subakut sklerozan panensefalit: klinik ve epidemiyolojik inceleme. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 98-102.
15. Markowitz LE, Preblud SR, Fine PE, et al. Duration of live measles vaccine-induced immunity. *Pediatr Immun Dis J* 1990; 9: 101-110.
16. Miki K, Komase K, Mgone CS, et al. Molecular analysis of measles virus genome derived from SSPE and acute measles patients in Papua New Guinea. *J Med Virol* 2002; 68: 105-112.
17. Rima BK, Duprex WP. Molecular mechanisms of measles virus persistence. *Virus Res* 2005; 111: 132-147.
18. Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by immunization than was previously recognized. *J Infect Dis* 2005; 192: 1686-1693.
19. Ceyhan M, Kanra G, Vargel S, et al. The evaluation of vaccination against measles at nine months of age (report of an epidemic). *Turk J Pediatr* 1992; 34: 127-133.
20. Yakub BA. Subacute sclerosing panencephalitis. Early diagnosis prognostic factors and natural history. *J Neurol Sci* 1996; 139: 227-234.
21. Aydın ÖF, Şenbil N, Kara M, Güner Y. Subakut sklerozan panensefalit: Dört yıl içinde tanı alan 63 vakanın epidemiyolojik ve klinik özellikleri. IV. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi. Poster Özetleri; P16.
22. Alexander M, Singh S, Gnanamuthu C, Chand S, Korah IP. Subacute sclerosing panencephalitis: CT and MR imaging in a rapidly progressive case. *Neurol India* 1999; 47: 304-307.
23. Gökçil Z, Odabasi Z, Demirkaya S, Eroglu E, Vural O. Alpha-interferon and isoprinosine in adult-onset subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Sci* 1999; 162: 62-64.
24. Caruso JM, Robbins-Tien D, Brown W, et al. Atypical chorioretinitis at the very first presentation of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurol* 1997; 48: 286-287.
25. Gurses C, Ozturk A, Baykan B, et al. Correlation between clinical stages and EEG findings of subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Electroenceph* 2000; 31: 201-206.
26. Anlar B, Yalaz K, Ustacelebi S. Clinical and laboratory findings in a series of subacute sclerosing panencephalitis. *Turk J Pediatr* 1988; 30: 85-92.
27. Sisk M, Griffith JF. Letter: Normal electroencephalograms in subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol* 1975; 32: 575-576.
28. Tung SL, Yen DJ, Yiu CH, Chen SJ, Su MS. Unusual electroencephalographic findings in subacute sclerosing panencephalitis: a case report. *Brain Dev* 1997; 19: 222-225.
29. Tombul T, Anlar Ö, Sayın R, Beşiroğlu L, Dizkırıcı A. Geç Başlangıçlı ve Atipik Seyirli Bir SSPE Olgusu. *Van Tıp Dergisi* 2005; 12: 248-251.
30. Egehoff JC. Infections of the central nervous system. In: Ball WS, Jr [ed]. *Pediatric Neuroradiology Philadelphia*. New York: Lippincott-Raven; 1997: 273-318.
31. Brismar J, Gascon GG, Steyern KV, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: evaluation with CT and MRI. *ANJR* 1996; 17: 761-772.
32. Akdal G, Bakalın B, Çakmakçı H, et al. MRI follow-up of basal ganglia involvement in sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 393-395.
33. Anlar B, Saatci I, Kose G, Yalaz K. MRI findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1996; 47: 1278-1283.