

## TAKİP ETTİĞİMİZ 18 SSPE VAK'ASININ KLİNİK VE ELEKTRONMİKROSKOPİK BULGULARI\*\*\*

Orhan Ünalđı\*

Nermin Mutluer\*

Nursel Aydın\*

Meral Tekelioğlu\*\*

Nurşen Sayın\*\*

SSPE Çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen, kızamık virüsü veya kızamığa benzer başka bir virüsle yakın ilişkisi olan henüz kesin olarak tanımlanamamış bir virüsün santral sinir sisteminde c'üştürdüğü yavaş progresyon gösteren bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık daha çok kırsal kesimde yaşayan, sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlarda, erkek çocuklarında ve 2 yaşından önce kızamık geçirenlerde daha sık gözlenmektedir.

SPPE'nin ilk klinik tanımı 1933 yılında Dawson tarafından yapılmış ve daha sonraki yıllarda yapılan klinik gözlemler sonucu bu tanımlamada büyük değişiklikler olmuştur. Genel olarak SSPE kişilik değişikliği, kabiliyetlerde azalma ve mental gerileme ile başlar, giderek bu tabloya myoklonik nöbetler, ataksi, disfaji, artan mental yıkım, şuur bozukluğu, jeneralize tonik nöbetler, spastisite, refleks artımı, patolojik reflekslerin ortaya çıkması, rijidite, koma eklenir ve ölümle sonuçlanır.

Akut kızamık enfeksiyonundan sonra SSPE'ye ait semptomlar 8 yıl sonraya kadar görülmeyebilir. Ancak immünsüprese çocuklarda birkaç hafta veya ayda da ortaya çıkabilmektedir. Literatürde yayınlanan en genç olgu 2, en yaşlı olgu ise 32 yaşındadır. Ancak genel olarak vak'aların çoğunluğunda akut kızamık enfeksiyonundan 5-8 yıl sonra ve ortalama olarak 8-10 yaş civarında hastalık ortaya çıkmaktadır.

\* A. Ü. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı

\*\* A. Ü. Tıp Fak. Histoloji Anabilim Dalı

\*\*\* Bu çalışma Bursa II. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde sunulmuştur.

Jabbour'un (10) 1967 - 74 yılları arasında yaptığı gözlemler sonucu belirttiği klinik özelliklerinde de son zamanlarda büyük değişmeler meydana gelmiş ve çok sayıda atipik manifestasyonları rapor edilmiştir. Bu manifestolardan birisi hızlı ilerleyen SSPE formudur ki; form ani başlangıç gösterir, hiçbir tedavi denemesine cevap vermez ve 3 ay içinde ölümlü sonuçlanarak çok kötü bir prognoz gösterir. Özellikle bu formun kızamık aşısı ile yakın ilişkisine dikkat çekilmektedir (10).

Yapılan araştırmalarda hastalığı başlatan ortak bir tetikleyici faktör bulunamamıştır (3). Bazı yayınlarda SSPE geçiren çocukların daha önceki yaşamlarında üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsünün sık olduğunu, ayrıca SSPE geçiren hastaların kızamık geçirdikleri sırada ve ondan önce sık sık enfeksiyon geçirdiklerini, bunda bu çocukların immün olarak immatür olabileceğini akla getirdiği ve bu immün defektin bu çocukların çok erken yaşta kızamık geçirmelerinde nedeni olabileceği belirtilmektedir.

Son zamanlarda in-situ hyridisation tekniği ile SSPE'li hastaların periferik kanlarındaki ve appendix dokusundaki lenfositlerde fazla miktarda kızamık virüsüne ait RNA partiküllerinin bulunması kızamık atağı geçtikten çok sonra bile viral genetik bilginin SSPE'li hastaların immün sisteminde saklandığını göstermektedir (2,4).

SSPE'den sorumlu olan kızamık virüsünün M-proteini bulunmamaktadır. Bu protein tomurcuklanma ile çoğalmayı sağlar ve eksikliğinde virüsün çoğalması hücreden hücreye füzyon yolu ile olur. Virüs hastanın immün cevaplarından korunmuş bir bölge olan santral sinir sisteminde yaşamını hücre içinde sürdürür. Yıllar içinde çoğaldıktan sonra çok sayıda hücrenin yıkımı sonucunda klinik tablo ortaya çıkar (1,6).

Freeman'ın değerlendirmesine göre hastalık altı evreye ayrılabilir (5);

- I devre : a) Davranış bozuklukları  
b) Mental gerileme

- II. devre : a) Myoklonik nöbetler, silkinme  
b) I. motor nöron bulguları (Spastisite, DTR artımı, babinski pozitifliği)  
c) Ekstra pramidal bulgular (rijidite, v.b.)

- III. devre : a) Mimiklerin silinmesi  
b) Yatağa bağlanma  
c) Otonomik bozukluklar/vital bulgularda bozulma  
d) Yutamama, ağızdan beslenememe, uyku bozuklukları  
e) Derin koma

IV. devre : Remisyon süresi

V. devre : Relaps zamanı

VI. devre : Ölüm

Hastaların % 85'i bu evreleri progresif bir şekilde izleyerek ölümle sonuçlanır. Geri kalan % 15 olgu ise ağır sekellerle remisyonla girebilir (1).

TANI : Tipik hikaye ve klinik bulgulara ek olarak şüphesizki en yardımcı laboratuvar tetkiki EEG dir. SSPE için patognomonik denelebilecek derecede spesifik sayılan EEG bulgusu; 3-30 sn. de bir gözlenen yaygın, paroksizmal, yüksek voltaj yavaş dalga kompleksleri ve bu yavaş dalgalar üzerine süperpoze olmuş SSPE kompleksleridir. Bazan bu tipik EEG bulgusuna özellikle paryetooksipital bölgelerde gözlenen fokal zemin aktivitesi yavaşlaması ilave olabilir. Bu paroksizmal deşarjların en önemli diğer bir özelliği de İ.V. diazepam ile süprese olmamasıdır.

Yine bu paroksizmal deşarjlar genellikle myoklonik jerklere senkron olup; myoklonik nöbetlerin tabloya egemen olduğu II. devrede daha çok gözlenir, diğer evrelerde ortaya çıkmayabilir.

Diğer tanıda yardımcı laboratuvar bulgusu ise beyin omurilik sıvısında (BOS) immün elektroforez ile Ig G de belirgin olmak üzere gammaglobulinlerdeki artımın gösterilmesidir. Ayrıca SSPE'li hastalarda Ig G indexinde de belirgin artma gözlenir (5).

Antikızamık antikor titresi BOS'ta ve kanda artmış olup; Hemaglutinasyon inhibisyon (HI) metodu ile bakılan ve BOS'ta 1/8 in, kanda ise 1/128 in üzerindeki antikor titraji tanıyı destekleyici bir diğer laboratuvar bulgusudur.

Hastalığın kesin teşhisine varmada şüphesizki en değerli fakat fazla in-vaziv olan laboratuvar bulgusu kortikal biopsidir. Genellikle kortikal biopsi hastalığın II. ve III. evrelerinde tipik bulgu verir. Biopside başlangıçta oksipital bölge ve beyin sapında, hastalığın geç evrelerinde de tüm serebral hemisferler ve bazal ganglionlarda perivas-

küler lenfosit ve plazma hücreleri infiltrasyonu, değişik derecelerde gliosis ve nöronofaji, en tipik bulgu olarak da nöron ve glia hücreleri içinde intranükleer ve intrastoplazmik virüs nükleokapsidlerinin inklüzyonlar biçiminde gözlenmesidir.

Kranial bilgisayarlı tomografide tanıda yardımcı olabilir. SSPE'ye özgü kranial BT görünümü olmamakla beraber; beyin ödemi, serebral ve serebellar atrofi, beyaz cevher yoğunluğunda azalma, 4. Ventrikül dilatasyonu ve beyin sapı atrofi gözlenebilir.

### MATERYEL ve METOD

1985 - 89 yılları arasında kliniğimizde yatırılarak klinik ve laboratuvar olarak SSPE tanısı konan 8'i erkek 10'u da kız olmak üzere 18 vak'a bu çalışmaya alındı. Tüm hastaların ayrıntılı hikayesi, özellikle kızamık geçirme yaşları ve başka enfeksiyonların sıklığı, ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri, rutin kan, idrar ve biokimyasal araştırmaları, kanda ve BOS'ta Ig G tayinleri, ayrıntılı BOS analizleri, direkt kraniyografi ve bazı vak'lara angiografi yapıldı. İlâveten 2 vak'aya da kortikal biopsi (Vak'a 4 ve 7) yapıldı. Frontal bölgeden elektron mikroskopi için alınan biopsi materyeline önce ön tespit işlemi olarak 0,1 N PH 7,2 fosfat tamponundan hazırlanan % 2,5 luk gluteraldehit karışımında 2 saat süreyle +4 derecede yapıldı. Sonra 0,1 N fosfat tamponunda +4 derecede 3 saat yıkanan dokulara 0,2 N fosfat tamponla 0,1 lik hazırlanan Osmiyum tetraoksit karışımında +4 derecede 1 saat süreyle son tespit yapıldı.

Vranil asetatla 1 saat karanlık odada blok yıkama yapıldıktan sonra derecesi artan alkollerden geçirilerek dehidratasyon işlemi tamamlandı. Propilen oksitten geçirilen dokular içinde araldit M bulunan kapsüllere yerleştirilip gömme işlemi tamamlandı. Önce yarı ince kesitler alınarak gerekli doku bölümleri bulundu. Bu bölümlerden ince kesitler yapıldı ve kontrast için kurşun nitratla boyandı. Mikro fotoğraflar 2 eiss 9-S E.M. da çekildi.

### BULGULAR

Kliniğimizde takip ettiğimiz bu 18 vak'anın demografik özellikleri, klinik, röntgen ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

İlâveten 3 vak'amıza yaptığımız angiografilerden birinde hidrosefaliyi telkin eden bulgular gözlenmiş olup; diğerleri normal bulunmuştur.

Tablo 1 : 18 SSPE Vak'asının Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Özeti

Vak'ası:	Yaş:	Cins:	Kronoloji:	Başlıca Klinik Bulgular	Direkt Krenioğrafi	E E S G	Kranial RT	Spina G (Range 6,2p2,3)	Başta Kusmak Antikor Titresi (SU)
1 MD	17	E	2	Orta derecede mental yavaş myoklonik jerk, spastik paraparez	Sakrokraniyal Ektaziyaya lezyon	SSPE için Tipik	Normal	2,6	1/56
2 NU	9	K	1,5	Orta derecede mental yavaş, ekolojeli, myoklonik jerkler	Normal	SSPE için Tipik	Normal	1,8	1/16
3 PU	15	K	2,5	Belirgin mental yavaş, myoklonik jerk	Bilateral koroid plak- sus kalifikasyonu	SSPE için Tipik	Bilateral	0,2	1/64
4 SD	13	K	2,5	Spastik sağ hemiparazi, myoklonik jerk, otomatik dispenkelyon, ağır mental yavaş	Normal	SSPE için Tipik	Yaygın	0,2	1,3 1/8
5 SD	13	K	8/12	Myoklonik jerk, ağır mental yavaş	Normal	SSPE için Tipik	Normal	2,4	1/8
6 AT	12	E	3,5	Myoklonik jerk, hafif mental yavaş, bilateral papil staza	Normal	SSPE için Tipik	Serebral	1,5	1/8
7 ÇB	12	E	5	Spastik tetraparazi, semikoma hali, azyrak myoklonik jerk	Normal	Yaygın tetra ve deite aktivite	Normal	2,0	Beklenmedi
8 AO	16	E	4	Spastik sol hemiparazi, myoklonik jerk, ağır mental yavaş	Normal	SSPE için Tipik	Normal	0,6	1/8
9 RG	11	K	9/12	Myoklonik jerk, hafif mental yavaş	Normal	SSPE için Tipik	Yaygın ensefalit bulguları	0,8	1/56
10 NI	9	K	4	Ekolojeli, patilali, myoklonik jerk, orta derecede mental yavaş	Normal	Atipik ensefalit aktivite	Normal	Beklenmedi	Beklenmedi
11 İK	8	K	2	Bilateral papil staza, myoklonik jerk, orta derecede mental yavaş	Normal	SSPE için Tipik	Normal	Beklenmedi	Beklenmedi
12 SA	15	E	3	Myoklonik jerk, ağır mental yavaş	Normal	SSPE için Tipik	Yapılmadı	Beklenmedi	1/64
13 ÇÜ	13	E	9/12	Spastik tetraparazi, mental yavaş	Normal	SSPE için Tipik	Diplo- serebral ve serebellar atrof	Beklenmedi	1/32
14 AT	13	E	3	Myoklonik jerk, hafif mental yavaş	Normal	SSPE için Tipik	Normal	0,4	1/32
15 HÜ	13	E	1	Spastik paraparazi, ağır mental yavaş	Normal	SSPE için Tipik	Bilateral serebral loblarda atrofi	1,6	1/32
16 KÜ	13	K	7	Tetraparazi, bilateral ekolojeli, myoklonik jerk	Normal	Normal	Normal	Beklenmedi	1/64
17 SD	20	E	6	Bilateral serebral koroid plak, ekolojeli, ağır mental yavaş, otomatik dispenkelyon, ekolojeli, myoklonik jerk	Normal	Normal	Normal	Beklenmedi	Beklenmedi
18 DO	14	K	7	Bilateral papil staza, ağır mental yavaş, ekolojeli, otomatik dispenkelyon, ağır mental yavaş, myoklonik jerk, orta derecede mental yavaş	Normal	Normal	Normal	Beklenmedi	Beklenmedi

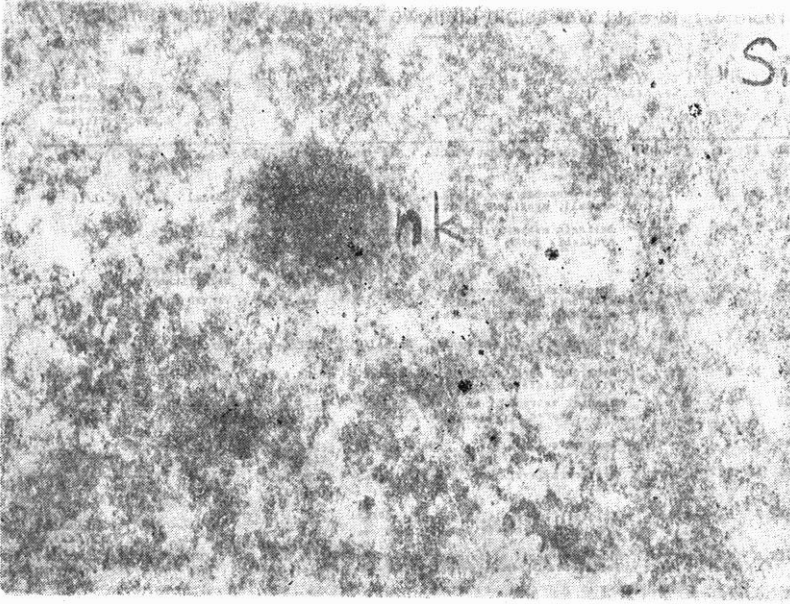
Tablo da yaşlar yıl olarak verilmiştir. E = Erkek K = Kadın

RT: Elektroensefalogram

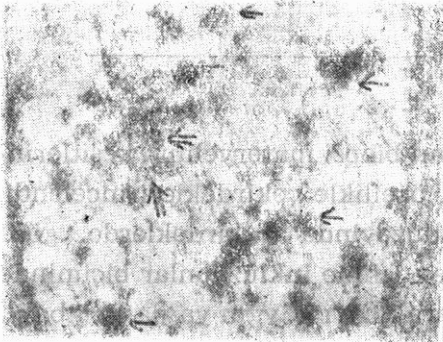
IG: Glikoit

RT: Hemaglutinasyon inhibisyonu

2 Vak'ada frontal korteksten alınan biopsi materyelinin kesitlerinde pramidal nöron ve glia hücreleri, özellikle çekirdekleri incelendi. Virus yayılımı elektron mikroskopi düzeyinde çekirdeklerde göze çarptı. Virus nükleokapsidleri çekirdek içinde inklüzyonlar biçiminde ve çekirdek matriksinden belirgin olarak ayrı yaygın ya da kalabalık topluluklar halinde gözlemlendi. Çekirdek periferinde ise çekirdek zarından sitoplazmaya doğru virus nükleokapsidlerinin geçişi kanısı veren yapılar gözlemlendi. Bu yapılar periferdeki kromatinden yoğun görünüm-leriyle ayırtedildiler (Resim 1,2,3).



Resim 1 : Frontal korteks piramidal nöron çekirdeğinde persistent virus nükleokapsidleri matriksten sınırlı inklüzyonlar biçiminde belirgin izleniyor.  
nk : nükleokapsid si : sitoplazma x 22.000



Resim 2 : Persistent virusun topluluklar halinde bütün çekirdek matrisine yaygın olduğu gözleniyor. «okla» Arada ise daha az yoğun virüs partikülleri çift okla işaretlenmiştir. Si : Sitoplazma x 10.000



Resim 3 : Persistent virus nükleokapsitlerinin piramidal nöron çekirdeği periferinde çekirdek zarından sitoplazmaya geçişi gözleniyor. (Okla). Si : Sitoplazma  
N : Nükleus x 14.000

## TARTIŞMA

Literatürde belirtilen bulgularla uyumlu olarak vak'alarımızın çoğunluğu kırsal kesimden gelmiş olup; sosyo-ekonomik düzeyi düşük aile çocuklarıdır (1). Vak'alarımızdan 7'si 2 yaşın altında kızamık geçirmiş olup; 8 vak'a 2-5 yaşlar arasında kızamık geçirmiş ve kalan 3 vak'anın ise bu hastalığı geçirme yaşları bilinmemektedir. Yine dikkatimizi çeken bir diğer bulgu ise literatürde (2) belirtildiği üzere 2 yaş altında kızamık geçiren çocuklarda bu hastalığın daha erken yaşta başladığı, daha ağır seyrettiği ve daha hızlı bir progresyon gösterdiği'dir. Ayrıca vak'alarımızın çoğunluğunun akut kızamık enfeksiyonunu diğer sağlıklı çocuklara oranla daha gürültülü geçirdikleride hikayede dikkatimizi çeken bir diğer bulgu idi. Bunlarda daha önce rapor edilen benzer gözlemleri desteklemektedir (2).

Ayrıca ebeveynlerden öğrenebildiğimiz kadarıyla bu çocukların çoğunun kızamıkla beraber kızamıkçık ve su çiçeği gibi hastalıklarında yine erken yaşlarda geçirdikleri ve diğer çocuklara oranla daha sık ve daha çabuk hastalandıklarıdır. Bu hastalanma ile ebeveynler daha çok üst solunum yolu enfeksiyonunu kastetmektedirler. Bu bulguda daha önce rapor edilen (2) SSPE'li çocukların muhtemelen immün sistemlerindeki immatürite nedeniyle daha sık hastalanmaları (özellikle orofarenks ve Ü.S.Y.E.) ve bu immün sistemdeki immatüritenin belki de bu çocukların çok erken yaşta akut kızamık enfeksiyonu geçirmelerininde nedeni olabileceği şeklindeki bulgularla uyum sağlamaktadır. Ancak bu çalışmamızın kontrol grubu olmadığımızda belirtmek isteriz.

Diğer bir klinik gözlemimizde vak'aların kliniğimize daha çok Freeman klasifikasyonuna göre 2-B ve daha sonraki evrelerde başvurmuş olduklarıdır. Tüm hastalarımızla Tablo 1'de belirtildiği gibi SSPE için spesifik bulgular olan; progresifmental yıkım, myoklonik nöbet ve davranış değişiklikleri gibi bulgulara ek olarak, 4 olguda idrar ve gaita inkontinansı gibi otonomik disfonksiyon bulguları, 2 olguda bilateral papil stazı, 1 olguda'da bilateral optik atrofi gözledik. Otonomik disfonksiyon SSPE'de nadir değildir (4), ancak papil stazı ve optik atrofiyi açıklayacak herhangi bir rapora rastlamadık.

Laboratuvar bulgularını değerlendirdiğimizde tüm hastalarımızın BOS'unda protein, şeker ve klorür normal sınırlarda olup, hücre sayısı ise  $10/mm^3$  (lökosit) altındadır. BOS'taki Ig G düzeyi ise bir vak'amızdaki hafifçe bir yükselme dışında normal sınırlarda bulunmuştur. Bu bulgularda daha önceki raporlarla uygunluk göstermektedir (1,4).

EEG bulgularına gelince 18 vak'anın 13'ünde SSPE için tipik sayılabilecek ölçüde paroksizmal yüksek voltaj yavaş dalga kompleksleri ve üzerine süperpoze olmuş SSPE komplekslerini gözledik. 3. devredeki iki vak'amızda da yine bu devreye özgü bir EEG bulgusu olan yaygın yavaş dalga aktivitesi bulduk. Diğer vak'aların EEG'leri normaldi. Bu bulgularda bizde daha öncede belirtildiği gibi (1,4) EEG'nin SSPE tanısındaki değerini vurguladı. Ancak bir vak'ada gözlediğimiz atipik paroksizmal aktiviteyi açıklayamadık.

Direkt kronioğrafide bir vak'ada (Vak'a 1 MD) sağ frontalde band şeklinde kalsifiye bir lezyon gözledik. Ancak bu vak'anın kranial BT' sinde bunu açıklayacak bir bulgu gözleyemedik. Diğer vak'aların kranioğrafisi ise normaldi.

Kranial BT'de ise daha önceki yayınlarda belirtilen değişik görüntülere uygun bulgular gözledik (2,4). Bunları kısaca özetleyecek olursak; 2 vak'ada ileri derecede beyin ödemi, bir vak'ada atipik yer yer kalsifiye lezyonlar ve yaygın ensefaliti düşündüren bulgular, bir vak'ada diffüz serebral ve serebeller atrofi, bir vak'ada da beyaz cevher dansitesinde azalma gözledik.

İki vak'aya yapılan kortikal biopside ise virus nükleokapsidleri özellikle nöron ve glia hücrelerinin çekirdeklerinde, kısmende bu hücrelerin sitoplazmasında inklüzyon cisimleri şeklinde gösterildi.

SSPE'nin tedavisinde TRH, transfer faktor inosiplex (ISP), amantadine ve interferon kullanımının değişik şekilde yararlı etkilerinden bahsedilmektedir (1,4). Bizde 5 vak'amıza hem immünomodülatör hemde antiviral etkilere sahip bir ajan olan ISP kullandık. ISP tedavisi verdiğimiz 2 vaka çok az sekelle remisyona girdi. Biz burada 1985 - 89 yılları arasında kliniğimizde SSPE tanısıyla takip ettiğimiz 18 vak'a üzerindeki gözlemlerimizi aktarmayı ve bulgularımızı daha önceki raporlarla karşılaştırmayı amaçladık. SSPE hâlâ etyopatogenezi iyi aydınlatılamamış olması nedeniyle etkin bir tedavisinin geliştirilemediği kötü prognoza sahip bir hastalık olarak önemini sürdürmektedir.



## ÖZET

Bu çalışmada 1985 - 89 yılları arasında kliniğimizde yatırılarak SSPE tanısı konan 18 vak'adan elde ettiğimiz klinik ve histopatolojik bulgular sunulmaktadır. Erken yaşta geçirilen akut kızamık enfeksiyonu ile SSPE arasında bulunan yakın ilişkinin yanısıra, SSPE'ye yakalanan çocuklarda başta orofarenks ve Ü.S.Y.E. olmak üzere daha sık enfeksiyon öyküsü gözlenmiştir. Bu nedenle yapılan immüno- lojik araştırmalarda ise bir anormalite saptanamamıştır. Kortikal bi- opsidede piramidal nöron ve glia hücrelerinde, özellikle çekirdek için- de, daha az olarakta bu hücrelerin sitoplazmasında virus nükleokap- sidleri inklüzyonlar biçiminde gösterilmiştir.

## SUMMARY

### The Clinical And Electronmicroscopic Findings Of 18 SSPE Cases Whom We Followed Up.

In this study we are representing the clinical and histopathological findings of 18 SSPE cases. These cases Were hospitalized between 1985 - 89 in our department. We found high correlation rates between SSPE and the earliness of measles infection. We also found that SSPE patients have higher orofarynx and upper respiratory tract infections incidence, but we couldn't find any changes in immunologic laboratory studies. In cortical biopsy specimens we showed virus nucleocapsid inclusions especially in pyramidal and glia cell nuclei there were also some inclusions in the sitoplasm.

## KAYNAKLAR

1. Anlar B Yalaz K : Subakut sklerozan panensefalit. KATKI 7 : 487-90, 1986.
2. Dhib-Jalbut S Liwnicz BH : Rapidly progressive subacutesclerosing panencep- halitis : an ultrastructural and immuno peroxidase study. Eur Neurol 23 : 211-220, 1984.
3. Dick G : A study of subacute sclerosing panencephalitis in general practise. J. infect Nov, 232-3, 1987.
4. Fournier J-G Gerfaux J Joret A-M : Subacute sclerosing panencephalitis : De- tection of measles virus sequences in RNA extracted from circulating lymph- hocytes. Br J (Clin Res) 5 : 296, 1988.

5. Freeman JM : The clinical spectrum and early diagnosis of Dawson's encephalitis. With preliminary notes on treatment. *J. Pediat* 75 : 590-603, 1969.
6. Gay D Dick G Upton G : Multiple sclerosis associated with sinusitis : case controlled study in general practice. *Lancet* I : 815-819, 1986.
7. Jabbour JJ Duenas DA Modlin J : SSPE : Clinical staging, course and frequency, *Arch Neurol* 32 : 493-494, 1975.
8. Nihei K Kamoshita S Mizutani H Kitavama T Nishimura H : Atypical subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Neuropath (Berl.)* 38 : 163-166, 1977.
9. Silva CA Paula Barbosa MM Pereira S Curz C : Two cases of rapidly progressive subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol* 38 : 109-113, 1981.
10. Sui S MD Kaori M : A Clinical trial of inteferon therapy in a case of rapidly progressive SSPE. *Brain Dev* 8 (6) : 636-40, 1986.