

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)

Sevim Şahin, Serap Uysal*

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), nörodejeneratif bir hastalıktır. Kızamık virüsünün beyinde oluşturduğu süregen enfeksiyon ile belirlenir. Virüsün süregenliğinin ve reaktivasyonunun mekanizmaları bilinmemektedir. Hastalarda, genellikle davranış değişiklikleri, miyoklonus, demans, görme bozukluğu, piramidal ve ekstrapiramidal bulgular vardır. Hastalığın henüz etkili ve kesin bir tedavisi yoktur. Gelişmiş ülkelerde sıklığında azalma olmakla birlikte, gelişmekte olan ülkelere sık görülmektedir. Kızamığa karşı etkin aşılama, bu hastalık için şu andaki tek çözümdür. Bu yazıda SSPE ile ilgili kapsamlı bilgi verilmesi amaçlandı. (*Türk Ped Arş 2008; 43: 72-9*)

Anahtar kelimeler: Çocuk, kızamık, subakut sklerozan panensefalit

Summary

Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) is a neurodegenerative disease with a poor prognosis. It is characterized by the persistent infection of the brain by the measles virus. Mechanisms causing persistence and reactivation of measles virus in SSPE are unknown. Patients usually have behavioral changes, myoclonus, dementia, visual disturbances, and pyramidal and extrapyramidal signs. No treatment has a proven role. A decline in frequency has been noticed in most of the developed countries, whereas it continues to be high in developing countries. Effective immunization against measles is the only solution presently available to the problem of this dreaded disease. We aimed to give an overall review on SSPE in this paper. (*Turk Arch Ped 2008; 43: 72-9*)

Key words: Child, measles, subacute sclerosing panencephalitis

Giriş ve tarihçe

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), merkezi sinir sistemi'nin (MSS), süregen kızamık virüsü enfeksiyonu ile oluşan ilerleyici bir hastalıktır (1,2). Merkezi sinir sistemine yerleşen virüs; yıllar sonra nöron, akson, gliyal hücreler, miyelin kılıfı, ve diğer destekleyici hücrelere zarar vermeye başlar. İlk klinik bulgular, nöron ve beyindeki gliyal hücrelerin enflamasyonuna bağlı olarak zekâ ve davranışla ilişkili sorunlar ve bazen de epileptik nöbetler şeklinde ortaya çıkar. İritatif lezyonları, destrüktif lezyonlar izler ve demans gelişir (1).

İlk olarak 1960'ta Greenfield (3) tarafından, bir hastada, gri ve ak maddede tutulum yapan süregen virüs enfeksiyonu için subakut sklerozan panensefalit terimi kullanılmış olsa da, bu hastalık ilk kez 1933'te Dawson (4) tarafından le-tarjik ansefalit olarak tanımlanmıştır (2,5). 1967'de Connolly (6), serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) kızamık antikor artışını saptamış, 1969'da beyin dokusundan virüs elde edilmiştir (1,2,5).

Subakut sklerozan panensefalit ve vahşi virüs hakkında 1980'lerin başında daha fazla bilgi edinilmiştir. San Fransisco'da 1995'te SSPE ile ilgili bir toplantı yapılarak, ilk kez bu hastalıkla ilgili bir organizasyon oluşturulmuştur. Bu organizasyon, ertesi yıl Ankara'da toplanmış, SSPE tedavisinde isoprinosin ve alfa interferon ile ilgili araştırma kuralı oluşturulmuştur (1).

Epidemiyolojik veriler

Subakut sklerozan panensefalit sıklığının, dünyada 1/1 000 000 olduğu tahmin edilmektedir. Farklı yayınlarda, kızamık geçirenlerdeki sıklığı 0,6-2,2/100 000 arasında bildirilmektedir. Bu oranlar, ülkelere göre değişiklik gösterir. Hindistan'da 100 000'de 2, Pakistan'da 100 000'de 10 iken ABD'de milyonda 1 olarak bildirilmektedir (7). 2002-2004 yılları arasında kapsayan, İstanbul'da yapılmış olan bir çalışma ile SSPE sıklığı 2/1 000 000 olarak saptanmıştır (7).

Kızamık enfeksiyonunu bir yaş altında geçiren hastalar, beş yaştan sonra geçirenlerden 16 kat daha fazla risk taşırlar (2). Kızamık enfeksiyonunda cinsiyet ayrımı olmamakla birlikte, SSPE erkek çocuklarda daha sık bildirilmektedir

(erkek/kız oranı: 3/1) (2). Zekâ geriliği, kalabalık çevre, kırsal kesimde yaşama, düşük doğum ağırlığı olması gibi durumlarda sıklık daha yüksektir. Kızamık enfeksiyonuna yakın dönemde geçirilmiş bir diğer viral enfeksiyon (örn. EBV, parainfluenza tip 1) ve kızamık enfeksiyonu seyrini etkileyebilecek diğer etkenler de risk etkeni olarak değerlendirilmektedir (2). İstanbul'da yapılmış olan epidemiyolojik çalışmada; düşük sosyoekonomik koşullar, kalabalık ortamda yaşama, aşılanmanın olmaması, anne eğitim düzeyinin düşük olması, Marmara Bölgesi dışında doğmuş olma risk etkeni olarak belirlenmiştir (7). Ciddi kafa travması öyküsü de bu hastalarda daha sık bildirilmektedir (8).

Kızamık giderek daha erken yaşlarda görülmektedir. Bunun nedeni annelerin doğal değil, aşılanma ile bağışıklık kazanması ve buna bağlı olarak düşük düzeydeki antikolar nedeniyle bebeklerin savunmasız olması olabilir (9). Erken yaşlardaki kızamık enfeksiyonu ile SSPE riskinin artması, bu noktayı önemli hale getirmektedir (1,2,9).

Belki de bununla ilişkili olarak, 2001 yılında Anlar ve ark.'ları (9), ülkemizde 1995'ten sonra SSPE yaşının beş yaş kadar öne kaydığını bildirmiştir. Daha büyük yaşta SSPE hastalarının öyküleri de dikkate alınarak, bu durumun, kızamık enfeksiyonu ile SSPE klinik bulgularının ortaya çıktığı dönem arasındaki sürenin kısalması ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Subakut sklerozan panansefalit'in görüldüğü diğer ülkelerde, bu sürede böyle bir değişiklik bildirilmemektedir. Ülkemizde saptanan durumun nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte, çok erken yaşta geçirilen kızamık enfeksiyonu ve immün sistemin bu dönemde yetersiz olmasının buna yol açabileceği; ancak kızamık geçirme yaşı ile bu süre arasında bir bağlantının saptanamadığı bildirilmiştir (9).

Kızamık virüsü, genotip özellikleri ve SSPE patojenezi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), yılda 45 milyon kızamık olgusu ile birlikte, yaklaşık 80 000 ölüm meydana geldiğini tahmin etmektedir (10).

Kızamık virüsü enfeksiyonu, normalde virüse özgül immün yanıt ile kendini sınırlar ve hayat boyu süren immünite sağlar. Nadiren MSS ile ilişkili komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bunlar enfeksiyonun hemen sonrasında ortaya çıkan enfeksiyon sonrası kızamık ansefaliti, akut hastalıktan aylar ya da yıllar sonra olan kızamık enklüzyon cisimciği ansefaliti (akut ilerleyici enfeksiyöz ansefalit) ve SSPE'dir (11). Enfeksiyon sonrası akut hastalık, otoimmün reaksiyon ile açıklanırken; akut ilerleyici hastalık, hücresel bağışıklığın zayıf olduğu durumlarda virüsün doğrudan etkisi ile ortaya çıkmaktadır (12). Subakut sklerozan panansefalit ise beyin hücrelerinin süregen kızamık enfeksiyonu ile oluşur (11).

Merkezi sinir sisteminde süregen virüs enfeksiyonunun ortaya çıkması için hazırlayıcı etmenler şunlar olabilir (13):

1- Nöroektodermal hücrelerin kendine özgü metabolik özellikleri nedeniyle, virüs çoğalmasının yaygın ya da bazı bölgelerde sınırlı olması,

2- Geniş bir alandaki hücresel bağlantılar yoluyla, enfeksiyonun MSS'de geniş alanlara yayılabilmesi,

3- Kan-beyin engeli nedeniyle, immün savunma mekanizmalarının beyine ulaşmasının sınırlı olması.

Subakut sklerozan panansefalit ve enklüzyon cisimciği ansefalitinin; mutasyonlar sonucu bozulmuş olan virüsle ilişkili olduğu, 1980 ve 1990'larda bildirilmiştir (14). Mutasyonlar sonucu, virüsü oluşturan proteinlerden herhangi birinde değişiklik olabilir. Bu proteinler iki grup oluşturur (13):

1- Zarf proteinleri: Bunlar matriks (M), füzyon (F) ve hemaglütinin (H) proteinleridir. Zarla ilişkilidir. Bunlardan M proteini, en içte yer alması ve glikozillenmemiş olması nedeniyle diğerlerinden farklılık gösterir.

2- Nükleokapsid proteinleri: Nükleoprotein (N), fosfoprotein (P), büyük ('large' L) protein. Bu yapısal proteinler, virüsün RNA'sı ile bir yapı oluşturur (1,7). Bu oluşum beyindeki aksonal geçişi, hücresel yayılımı açıklayabilir, ancak bozulmuş virüsün MSS'de, hücreler arasında yayılımının nasıl olduğunu açıklayacak yeterli veri yoktur (13).

Mutasyonlar, özellikle F ve M proteinlerini etkilemektedir. Subakut sklerozan panansefalit'de kızamık virüsü antijenlerine karşı olan hiperimmün yanıt, M proteini dışındaki proteinlere yöneliktir. Mutasyonların, M proteini üzerine etkisi, M proteininin dayanıksız hale gelerek yıkımını artırması veya farklı mutasyonların oluşumuna yol açarak etki göstermesi olabilir (14).

Subakut sklerozan panansefalit'li hastaların beyinlerinde saptanan virüsle ilgili sekans çalışmaları, bu virüslerin, bulguların ortaya çıktığı değil, kızamık hastalığının geçirildiği dönemdeki viral özellikleri gösterdiğini belirlemiştir. Aşı genotipi olan genotip A, hiçbir SSPE hastasında saptanmamıştır (14-16).

Daha önceki çalışmalara dayanarak, SSPE'deki virüsün MSS'ye, doğrudan endotelial hücrelerin enfeksiyonu ile ya da enfekte lökositlerin içinde taşındığı, bunu nöron ve oligodendrositlerin enfeksiyonunun izlediği düşünülmektedir (11,17). İnvitro olarak fareler ve insanlarda nöronların enfeksiyonu sonrası virüs yayılımı, transnöronal yolla olmaktadır (17). Kızamık virüsünün nörovirülans etkisi farelerde virüs-almaç (reseptör) ilişkisiyledir. İnsanlarda, bilinen almaçlar dışında, henüz bilmediğimiz farklı almaçlar bulunabileceği düşünülmektedir (17,18).

İnsanlarda kızamık virüsünün hücreye bağlanması ve hücre içine girmesine aracılık ederek viral büyümeyi sağlayan iki önemli almaç; CD46 (membran kofaktör protein) ve CD150 (diğer ismiyle SLAM: 'signaling lymphocyte activation molecule')'dir (18). CD46, hücreyi kompleman yıkımından korumada bir role sahiptir ve bazı aşı suşları için de hücre yüzeyindeki CD46 almaçları yeniden düzenlenerek, sayısında azalma olur (ancak vahşi virüs ile enfeksiyonda bu olmaz) ve hücre kompleman yıkımına duyarlı hale gelir. Çoğu vahşi virüs CD46 yerine SLAM molekülünü kullanır (14). Nöral hücrelerde SLAM saptanmaması ve CD46 molekülünün ancak sporadik olarak bulunması nedeniyle,

virüsün nöral hücelere girerek, MSS'de yayılımının mekanizması açık değildir (18).

Subakut sklerozan panansefalit hastalarının beyin kesitlerinde, lezyondan uzak ve kızamık virüsü içermeyen bölgelerde CD46 dağılımı normal beyindeki gibi saptanmakla birlikte, lezyonal ve kızamık virüsü ile enfekte bölgelerde CD46 almacı saptanmamıştır. Normal beyin dokusunda SLAM saptanmazken, SSPE'de sadece enflamatuar bölgelerdeki lökositlerde rastlanmış, kızamık virüsü ile enfekte hiçbir hücre grubunda SLAM bulunmamıştır (19). Bazı vahşi virüs tipleri için CD46'nın bir almaç işlevi görebileceği, ancak CD46'yı kullanamayan virüs zincirleri için farklı bir almaç varlığının kızamık enfeksiyonu patojenezini açıklayabileceği belirtilmiştir (17-20). Kızamık virüsünün hücre içine girişini izleyerek, bazı bilmediğimiz hücre yüzey moleküllerinin kızamık virüsü glikoprotein kompleksi ile etkileşimi sonrasında sinyal gönderen moleküller şekline dönerek, hücrenin yaşaması, çoğalması ve özgül işlevlerini sürdürmesini için düzenleyici rol oynadığı düşünülebilir (20).

Subakut sklerozan panansefalit'li hastaların BOS'unda, beyin atrofisi ile uyumlu şekilde anti-CD9 (tetraspanin ailesinin bir üyesi) antikor miktarı yüksek saptanmış ve bazı diğer nörolojik hastalıklarda da yüksek olduğu gözlenmekle birlikte, en belirgin artışın SSPE'de olduğu bildirilmiştir (21).

İşlevsel olan hücrel immünite ve yüksek miktarda antiviral antikor varlığına rağmen, SSPE hastalarında MSS enfeksiyonunun immünolojik olarak kontrol altına alınmadığı söylenebilir (18).

Subakut sklerozan panansefalit hastalarında lenfosit alt grupları, hücre içi TNF-alfa ve kanda interlökin-4 (IL-4) düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların CD8+ oranı, aynı yaştaki kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, hızlı ilerleyen klinik seyir ile CD4+ oranında artış arasında ilişki saptanmıştır (22). Lenfosit alt gruplarındaki değişim, eğer hastalık patojenezile ilişkisi yoksa, SSPE'deki gelişen klinik tabloda rolü olabileceği belirtilmiştir (22).

Aysun ve ark.'ları (23) tarafından 1984 yılında, SSPE hastalarında ve kızamık enfeksiyonu ilk haftalarında PPD'ye hücre aracılıklı immün yanıtta bozulma gözlenmiş; Griffin ve Ward (24) tarafından 1993'te, invivo ve invitro olarak kızamık enfeksiyonu sırasında ve sonrasında sitokin yanıtında tip 2 polarizasyon saptanmıştır. Subakut sklerozan panansefalit hastalarında MBP ('myelin basic protein')le interlökin-12 (IL-12) üretiminde ve invitro çalışmada kızamık aşısı virüsüne IL12 salınım yanıtında kontrollere göre azalma saptanmıştır (25). Karp'ın (26) 1996'daki çalışmasına göre, monositlerin kızamık virüsü ile enfeksiyonu, CD46 üzerinden IL12 artışı ile baskılandığından, bu saptama anlamlı görünmektedir. PPD'ye yanıt olarak IFN- γ , IL12, IL10 üretiminde bozulma olduğu gibi, çoğalma yanıtı da SSPE hastalarında bozulmuştur. Bu da SSPE'de bozulmuş Th 1 yanıtına işaret etmektedir (25).

Bir başka çalışmada ise, CD4 T hücrelerinin Th (yardımcı T lenfosit) fenotipine dönüşümünü uyaran IL-12 dü-

zeyi, SSPE hastalarının BOS ve serumunda yüksek bulunmuştur. Ancak yapılan ölçümlerde IL-12'nin p70 subünitinde fark bulunmamış, artışın nedeninin p40 subüniti olabileceği, bunun da Th 1 hücrel bağışıklık için uyarıcı olmaması nedeniyle anlamlı olamayacağı belirtilmiştir (27). Subakut sklerozan panansefalit hastalarında yüksek bulunan ve bir kemokin olan CXCL 10'un da T hücre işlevinde etkisi yoktur (27).

Hücre hasar ve yıkımının önemli aracısı olan interlökin-1 β ve önemli bir anti-enflamatuar sitokin olan IL-1 almacı antagonist düzeyleri, SSPE'li hastaların BOS'unda değerlendirilmiş, yükselme saptanmamıştır. Değerlendirilen tedavi yöntemleri arasında, sadece ventrikül içi interferon- α ile IL-1 almacı antagonist düzeyinin etkilendiği görülmüştür (28).

Kronik MSS enfeksiyonlarında BOS'ta saptanan artmış IgG ve oligoklonal bantlar, bu enfeksiyöz etkene karşı oluşan antikordardan meydana gelmektedir (29). Subakut sklerozan panansefalit hastalarının BOS'unda da, bu şekilde oligoklonal patern izlenmektedir (2). Subakut sklerozan panansefalit'li bir hastanın beyinden CD38+ plazma hücreleri elde edilerek, 'tek hücre RT-PCR' yöntemiyle her hücre tarafından üretilen IgG hafif ve ağır zincirleri saptanmış, fazla üretilen IgG'lere dayanarak üretilen işlevsel rekombinan antikordların özellikleri belirlenmiş; elde edilen sekiz rekombinan antikordan beşinin, kızamık virüsünü tanıdığı saptanmıştır. Bu yöntemin, etiolojisi bilinmeyen MSS enflamatuar hastalıklarında, hastalıkla ilişkili antijenleri tanımadaya faydası olabileceği belirtilmiştir (30).

Subakut sklerozan panansefalit hastalarının BOS'larında yapılan viral serolojik incelemelerde, CMV DNA ve HSV tip1 IgG, kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Bu durum, bazı virüslerin MSS'ye girişi ve yerel antikor sentezinin enflamasyon ile hızlanabileceğini gösterebilir (31).

Anjiyotensin II'nin, proenflamatuar etkisi ile, SSPE gelişiminde katkısı olabileceği düşünülerek 'angiotensin-converting 'enzim (ACE) gen polimorfizminin araştırıldığı bir çalışmada; DD genotipinin SSPE hastalarında anlamlı oranda daha sık bulunduğu belirtilmiştir (32).

Yirmibir SSPE hastasının değerlendirildiği bir çalışmada ise serum retinol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (33).

Klinik bulgular

Subakut sklerozan panansefalit, ilerleyici nörolojik bulguların 6-8 yıllık sessiz bir dönem sonrasında ortaya çıkması nedeniyle, çoğunlukla çocukluk dönemi hastalığı olarak karşımıza çıkar (2).

1969'da Jabbour'un (34) sınıflamasına göre dört klinik evre tanımlanmıştır (1,35):

1A: Davranış, bilişsel, kişilik değişikliği.

1B: Periyodik olmayan miyoklonik kasılma.

2A: Mental yıkımda artış, miyoklonik kasılma.

2B: Apraksi, agnozi, konuşma güçlüğü; spastisite, ataksi gibi motor bulgular.

3A: Konuşmada azalma, görme problemleri, miyoklonik kasılmalarda sıklıkla, konvülsiyon.

3B: Spontan konuşmada kayıp, körlük, yatağa bağımlılık, disfaji, elektroansefalogramda (EEG) yaygın yavaşlama; kore ve balismus gibi anormal hareketler.

4: Miyoklonik kasılmaların ve EEG'deki periyodik komplekslerin kaybolması.

Evre 1, beyindeki gri madde hücrelerinin enflamasyon ve iritasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Bu evrede hücre kaybı yoktur, işlev bozulmuştur. Görüntüleme bulgusu olmaz. Elektroansefalografi özgül olmayan bulgu verir veya normaldir (1). Dyken'in (36) 1985'te yaptığı derecelendirmeye göre evre 1'de nörolojik işlev kaybı %1-33 arasındadır.

Evre 2'de bazal gangliyonları da içine alan, daha aşağıdaki motor sistemin etkilenmesi ile evre 2'nin önemli bulgusu olan masif miyoklonus ortaya çıkar. Miyoklonus, iritasyona bağlı olarak büyük nöron gruplarında eşzamanlı ortaya çıkan geçici elektrik deşarjları ile meydana gelir. Evre 2'nin sonuna doğru motor sistemlerin yaygın hasarı ile miyoklonus kaybolmaya başlar (1). Pampiglione ve Harden (37) tarafından 1985'te belirtilen, SSPE için tanısız olarak kabul edilen belirgin EEG bulgusu evre 2'ye özgüdür (1).

Evre 3'te miyoklonus tamamen kaybolur (bazal gangliyonlar tamamen hasarlanmıştır). Beyin sapındaki motor sistemler etkilenmeye başlar. Orta-ciddi derecede demans gelişir (1).

Evre 4'te alt nöroanatomik bölgeler etkilenmeye başlar. Vejetatif işlevlerin kaybı ortaya çıkar (1).

Türkiye'den Anlar ve ark.'ları (38) tarafından bildirilmiş bir seride; 80 SSPE hastası değerlendirilmiş, miyoklonus, entellektüel bozulma ile birlikte ya da tek başına hastaların %56,2'sinde görülen, en sık bulgu olarak saptanmıştır. Bu hastaların %70'inde kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) normal bulunmuş, %17 hastada ise beyin atrofi saptanmıştır (38).

Subakut sklerozan panansefalit'de, klinik başvuru bulgularının değişkenlik gösterebileceği ve atipik olguların varlığı unutulmamalıdır. Bunu bilmek, zamanında tanı koymayı kolaylaştıracaktır (39).

Subakut sklerozan panansefalit ile birlikte başta miyoklonik atımlar olmak üzere, atonik, yaygın tonik-klonik nöbetlerin yanında tonik nöbetlerin de nadiren görülebileceği belirtilmiştir (40).

Subakut sklerozan panansefalit tanısında EEG bulgularının önemine değinilirken, mental bulguların ortaya çıkmasından önce EEG ile ortaya konan bir olgu bildirilmiştir (38,41). Ayrıca merkezi tutulumla ilişkilendirilen otonomik bulgular üzerinde durulmaktadır (42).

Geçici görme kaybı ve miyoklonus bulguları ile gelip, hızla kötüleşme gösteren 14 yaşında bir erkek hastada, EEG izlemlerinde periyodik kompleks saptanmadığı, BOS incelemesinde kızamık antikollarının negatif olduğu, beyin biyopsisinde moleküler ve histolojik incelemeler sonrasında SSPE tanısının kesinleştirildiği bildirilmiştir (43). Nadiren doğuştan kızamık enfeksiyonu ile SSPE hastalığı gelişebilmektedir (44). Subakut sklerozan panansefalit'in psödötümör serebri tablosu ile klinik bulgu verebileceği,

özellikle de SSPE'nin sık görülmediği yerlerde ansefalitle karışabileceği unutulmamalıdır (45,46).

Görme ile ilişkili bulgular, hastaların %10-50'sinde bildirilmektedir. Kortikal körlük, korioretinit, optik atrofi, papillit ve papilödem görülebilir. Bu bulgular, nörolojik bulgulardan yıllarca önce ortaya çıkabilir (2,47). Hastalar, MSS ile ilişkili klasik bulgular olmaksızın akut görme kaybı ile de gelebilirler (48).

'Nörolojik bozulma indeksi' (neurologic disability index= NDI) (Dyken, 1982) (35):

Şunların değerlendirilmesini içerir

1- Davranış/zekâ: iritabilite, kişilik, içe kapanma, zekâ ve yüksek kortikal işlevler.

2- Miyokloni/nöbet: görüldüğü bölge, süresi, sıklığı, büyük nöbet varlığı, eşzamanlılık.

3- Motor/duysal: refleksler ve tonus, kuvvet ve kas hacmi, anormal duruş ve "enkoordinasyon", hareketler, duysal değişiklikler.

4- Vejetatif/sistemik: görme, işitme, konuşma, otonomik sistem, beslenme durumu.

Yorum: Anormallik yoksa 0, belirgin anormallikte 4 puan verilir, toplam 80 puan üzerinden yüzde hesaplanır. Yüksek puan daha fazla bozulmayı gösterir.

Tanı

Subakut sklerozan panansefalit tanısı, tipik klinik bulgular yanında, serum (>1:124) ve BOS'ta (>1:8) artmış kızamık antikolları ile konur (5). Beyin omurilik sıvısında lenfositlerin hakim olduğu hafif bir pleositoz, normal glikoz değeri yanında normal veya hafifçe artmış protein bulunabilir. Total proteinin % 20'den fazlasını artmış gama-globülin bölümü oluşturmaktadır. Elektroansefalografide ilerleyici ansefalopati ile birlikte elektriksel boşalım-baskılanma (burst-supresyon) izlenebilir (5,35).

Subakut sklerozan panansefalit için 1985'te Dyken (49) tarafından belirtilen tanı ölçütleri şunlardır (2):

1- Klinik: ilerleyici, subakut mental bozukluk ve miyoklonus gibi tipik klinik bulgular.

2- EEG: periyodik, stereotipik, yüksek voltajlı deşarjlar.

3- BOS: artmış gama-globülin veya oligoklonal paterni

4- Kızamık antikolları: serumda $\geq 1:256$, BOS 'ta $\geq 1:4$ antikor titresi.

5- Beyin biyopsisi: panansefalit bulguları.

Üç ölçütü muhtemel, daha fazla ölçütün varlığı ile kesin olarak SSPE tanısı konmaktadır.

Tipik klinik bulgu olan miyoklonus, 4-10 saniye aralarla ortaya çıkan periyodik özellik taşır. Miyoklonik atımlar sırasında başlangıçta EEG'de yüksek amplitüdü, bifazik veya trifazik özellik gösteren diken veya yavaş dalga boşalımını, başlangıç döneminde normal zemin ritmiyle birlikte ortaya çıkar. Zamanla zemin aktivitesi bozulur ve miyoklonik deşarjlar daha az belirgin olur (35). Atipik EEG bulguları görülebilmektedir. Keskin ve yavaş dalga deşarjlarının 4-7 sn gibi uzun süreli izlemi ve sonrasında 1-4 sn

sürekli baskılanma dönemleri; 4-5 keskin dalgadan oluşan periyodik komplekslerin her 2 saniyede bir ortaya çıkması gibi atipik bulgular bildirilmiştir (50). Bu bulguların; özellikle ciddi nörolojik bulguların bulunduğu, hızla ilerleyici akut klinik tablo ve daha uzun hastalık süreci ile daha sık gözlemlendiği belirtilmiştir (50).

Nöropatolojik incelemede gri ve ak maddede enflamasyon bulguları saptanır. Demiyelinizasyon ile birlikte yaygın nöronal kayıp, mikroglia artışı ve çekirdek içi eozinofilik cisimcikler (Cowdry A cisimleri) vardır (5,39,51). Demiyelinizasyon ve nöronal kaybın patojenezi açık olmamakla birlikte, mekanizmalardan birinin apoptoz olduğu düşünülmektedir (51). Virüs beyin dokusundan elde edilebilir, PCR ('polymerase chain reaction') yöntemi ile gösterilebilir, immün floresan değerlendirmelerle antijeni tanınabilir (5).

Yirmi sekiz SSPE hastasına ait frontal bölge beyin biyopsilerinde, enflamatuvar enfiltrasyon paterni immün histokimyasal yöntemle incelenmiş, en sık patolojik bulgu olarak lenfosit enfiltrasyonu ve gliyozis gözlenmiştir. Perivasküler alanlarda CD4+ T lenfositleri, parenkimde ise CD8+ T lenfositleri daha sık bulunmuştur. Uzun süreli ve yavaş seyir gösteren hastalarda, geniş perivasküler kesitlerde B lenfositlerinin bulunduğu belirtilmiştir. Subakut sklerozan panansefalitteki beyin dokusunun özellikli bölgelerinde yerleşen enflamatuvar lezyonlar, çeşitli hücre tipleri ve sitokinleri içermekte, hastalığın klinik seyriyle ilişki göstermektedir (52).

Subakut sklerozan panansefalit'de radyolojik bulgular

Hastalığın erken dönemlerinde kraniyal manyetik rezonans (MR) ve BT normaldir ya da özgül olmayan bulgular gösterebilir. Bununla birlikte ilerleyici kortikal atrofi, enflamasyon ile birlikte gri ve ak madde değişiklikleri gelişir (5,35). Erken evrelerde genellikle görülen parieto-okspital bölgedeki kortikosubkortikal alandaki lezyonlardır. Zamanla, simetrik periventriküler ak madde değişiklikleri daha belirgin olur (53). Klinik evre ve hastalığın başlangıcından itibaren geçen zamanla MR bulguları arasında bağlantı yoktur (53,54).

Yüksek b-değerli difüzyon MR inceleme ile, diğer MR incelemelerinde saptanmayan sinyal değişikliklerinin subkortikal bölgelerde asimmetrik olarak saptandığı bildirilmiştir (55). 'Difüzyon tensor MR' inceleme ile de erken dönemde, bilinen görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan ak madde değişiklikleri saptanabilmiştir (56).

Yirmi hastanın manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) incelemelerinde, tüm hastalarda N-asetil aspartat (NAA) düzeyinde düşme, miyoinozitol (mI) düzeyinde yükselme saptanmış ($p < 0,01$); NAA ve mI düzeyi hastalığın klinik ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur ($p < 0,05$) (54).

Tedavi

Subakut sklerozan panansefalitin farmakolojik tedavisi antiviral ajanlar ve semptomatik tedavileri içerir. Bununla

beraber etkin tedavisi halen yoktur (1). En çok kullanılan iki ilaç isoprinosine (inosiplex) ve interferondur (1,2,35).

İsoprinosine, kızamık virüsüne karşı vücudun immüno-lojik mekanizmalarını harekete geçiren bir antiviral ajandır (57). Klinikte elde edilen çelişkili sonuçlar nedeniyle tedavide kullanımı tartışmalıdır (2). Bir çalışmada, isoprinosine tedavisi alan 15 SSPE hastasının 2-144 aylık izlemi sonucu 10 hastada klinik düzelme olduğu, yan etkilerin gözlenmediği bildirilmiş, düşük risk-yarar oranı nedeniyle ömür boyu kullanımının uygun olduğu belirtilmiştir (57). 100 mg/kg/gün, bölünmüş dozlarda uygulanır. Hiperürisemi ve böbrek taşı yapabilmesi nedeniyle, serum ürik asit düzeyinin izlemi önerilir (2,35).

İnterferon (IFN), doğal katil hücrelerini uyarması ve viral artışı baskılaması nedeniyle dikkat çekmiştir (35). Ventrikül içi IFN- α ve subkütan IFN- β klinik çalışmalarda uygulanmıştır (2,35,58-61). Başlangıçta isoprinosine ve ventrikül içi IFN birlikteliğinin etkili olduğu düşünülmüş, ventrikül içi IFN- α ve ağızdan isoprinosine tedavisinin uygulandığı 22 hastada klinik düzelme % 50 bulunmuştur (2,35,58,60,62). 1996-2000 yıllarını içeren tek kör, rast gele kontrollü çalışmada isoprinosine ile ventrikül içi IFN- α birlikteliği ve yalnız isoprinosine alan grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (35,59). Deri altı IFN- β uygulamasının değerlendirildiği bir çalışmada, haftada üç kez derialtı uygulama ile anlamlı sonuç elde edildiği belirtilmiştir (61).

Subakut sklerozan panansefalitteki kendiliğinden meydana gelen sessiz dönem ve alevlenmelerin nedeni bilinmemektedir. Viral çoğalma ile vücudun immün yanıtı arasındaki denge stabil dönemde etken olabilir. Subakut sklerozan panansefalit hastalarında BOS interferon düzeyinin düşük olması nedeniyle, dışarıdan verilen interferonun viral artışı baskılayabileceği ve vücudun immün sistemini güçlendirebileceği düşünülmüştür (35).

İnterferonun yan etkileri ateş, letarji, iştahsızlık ve kimyasal menenjitir. İsoprinosine ile birlikte kullanımında ciddi yan etki görülmemekle birlikte, uzayan ve tekrarlanan tedavilerde menenjit gelişimi, ansefalopati, üst ve alt motor nöron toksisitesi riski taşır. Karaciğer enzimlerinde yükselme tedavinin geçici olarak kesilmesini gerektirir (2).

Antiviral ajan olan ribavirin SSPE hayvan modellerinde etkili bulunmuş, SSPE'de kullanımına ilişkin olgu sunumları bildirilmiştir (63,64). Ventrikül içi IFN-alfa ile birlikte, damar içi uygulandığı iki hastada etkin bulunmamış; Damar içi immunglobülin (İVİG), amantadin, kortikosteroid, asiklovir ile birlikte kullanımına ilişkin klinik etkiler bildirilmiştir (2,35,63).

Simetidin, bir çalışmada yedi SSPE hastasında kullanılmış, iki aylık izlem süresinde plaseboya üstün olduğu belirtilmiştir (2, 65). İVİG, plazmaferez ve kortikosteroid tek-tük klinik çalışmalarda denenmiştir (2,66).

1996'da akut lenfoblastik lösemili (ALL) bir SSPE hastasında, üçlü antilösemik ajanla tedavi sonrasında SSPE ve ALL tablosunda remisyon olduğu bildirilmiştir. Gascon

tarafından da muayene edilip değerlendirildiği belirtilen bu hastanın başlangıçtaki nörolojik tablosunun tamamen gerilediği, bunun özellikle L-asparajinaz ile ilişkili olabileceğinin düşünüldüğü belirtilmiştir (1,67).

Karbamazepin, yalnız epileptik nöbetlerin kontrolü için değil, diğer antiepileptiklerin fayda göstermediği yaygın miyoklonusu baskılamak için de faydalı bulunmuştur (1). Ancak iyileştirici bir tedavi olduğu düşünülmemelidir (1).

Tedavi etkinliği ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Tedavi alan hastalarda yaşam süresinin daha uzun olduğunu söyleyenler olduğu gibi, tedavi almayı yıllarca yaşayan ve tedavi alıp kısa sürede hayatını kaybeden olgular da bildirilmektedir (35).

Aşılamanın önemi

Gelişmiş ülkelerde, yaygın aşılama programları sonucunda, SSPE sıklığında %90'dan daha fazla azalma sağlanmıştır (2). Aşılamanın SSPE'den korunmada önemli olduğu belirtilmiştir (1,2,7,10,14,15,18,68,69).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1989-2000 yılları arasında 106 olgu saptanmış, aşılama öncesi sıklık 1/1 000 000 iken, aşılama programları sonrası milyonda 0,06'ya düştüğü bildirilmiştir (7,39).

Kızamık enfeksiyonu öyküsü olmayan, aşılandığı belirtilen çocuk ve erişkin SSPE hastalarında yapılan genetik çalışmalar, bu hastalarda etkenin aşı virüsü değil, vahşi virüs genomuna sahip olduğunu göstermiştir. Bu da tanılanmamış kızamık enfeksiyonuna işaret etmektedir (15).

Kızamık enfeksiyonu kontrolünü sağlamak ve aşılamanın etkilerini izleyebilmek için, moleküler epidemiyolojik çalışmalar gerekli bulunmaktadır. Böylece kızamık virüsünün her ülkedeki coğrafik dağılımı ve yıllar içindeki değişimini saptamak mümkün olabilir (68). Bu bilgi, kızamık virüsünü yok etmek üzere, etkin aşılama kampanyalarının hangi coğrafik bölgeden başlanması gerektiğinin belirlenmesinde önemlidir (10,68).

Yanıt bekleyen sorular ve geleceğe yönelik açılımlar

Merkezi sinir sisteminde kızamık enfeksiyonu hakkında insan ve deney hayvanlarından elde edilmiş pekçok ayrıntılı bilgiye sahip olmamıza karşın, açıklığa kavuşmamış pekçok soru da vardır (18):

1- Kızamık virüsü yıllarca hangi hücrelerde bulunmaktadır?

2- Subakut sklerozan panansefalite neden olan kızamık virüsü, MSS'ye ne zaman ve hangi yolla yerleşmektedir? (Birincil kızamık enfeksiyonu sırasında mı, yoksa daha sonra mı?)

3- Akut kızamık enfeksiyonu ile SSPE başlangıcı arasında geçen kuluçka süresini belirleyen etkenler nelerdir?

4- Subakut sklerozan panansefalit başlamadan önceki dönemde, kızamık virüsünün süregenliğine neden olan ve beyinde kızamık virüsü ile karşılaşıldıktan sonra akut ansefalit gelişimini önleyen konağa ilişkin özellikler nelerdir?

5- Subakut sklerozan panansefalit'de, kızamık virüsünün çoğalmasını tetikleyen etkenler nelerdir?

6- Subakut sklerozan panansefalit nasıl başarıyla tedavi edilebilir?

Subakut sklerozan panansefalit'de, virüsün süregenliği sırasındaki mutasyonlar hakkında bilgilerimiz olmasına karşın bu mutasyonların işlevsel olarak anlamı henüz değerlendirilememektedir. Genetik incelemelerdeki yeni yöntemler, aşı ve vahşi virüsteki seçici mutasyonları tanımamıza ve bu mutasyonların, virüsün fenotipini değiştirerek süregenliğine yardım edip etmediğini değerlendirmemize yardımcı olacaktır (14). Belki de kızamık virüsünün süregen olmasının moleküler mekanizmalarını kırmada, henüz tanımadığımız virüslerin yardımı olabilir (14).

Subakut sklerozan panansefalit ile ilgili hayvan örneklerinin belirlenmesi çalışma alanlarından birini oluşturmaktadır. Farelerin bağışıklık sistemini geçici olarak baskılayan CI 13 lenfositik koryomenenjit virüsü ile enfekte edildiği bir çalışmada, bir hafta sonra kızamık virüsü ile enfeksiyon oluşturularak, nöronlarda süregen kızamık virüsü enfeksiyonunun oluşturulabildiği belirtilmiştir (70).

2006 yılında, Japonya'da yapılan bir çalışmada, RNA interferans tekniği kullanılarak kızamık virüsünün mRNA'sı hedef alınmış, SSPE ve kızamık virüsü çoğalmasının engellenebildiği belirtilmiştir (71).

Farklı çalışma grupları arasında işbirliğine dayanan daha fazla araştırmanın yapılması, yeni teknolojilerin kullanılmasında bu öldürücü hastalığı anlamada daha umut verici veriler elde etmemizi sağlayacaktır (18).

Kaynaklar

1. Dyken PR. Neuroprogressive disease of postinfectious origin: a review of a resurging subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). MRDD Research Reviews 2001; 7: 217-25.
2. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. Postgrad Med J 2002; 78: 63-70.
3. Greenfield JG. Encephalitis and encephalomyelitis in England and Wales during last decade. Brain 1950; 73: 141-66.
4. Dawson JR. Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis. Am J Pathol 1933; 9: 7-15.
5. Park SY, Kohl S. Subacute Sclerosing Panencephalitis in an Identical Twin. Pediatrics 1999; 104: 1390-4.
6. Connolly JH, Allen IV, Hurwitz IJ, et al. Measles virus antibody and antigen in subacute sclerosing panencephalitis. Lancet 1967; 1: 542-4.
7. Onal AE, Gürses C, Direskeneli GS, et al. Subacute sclerosing panencephalitis surveillance study in Istanbul. Brain Dev 2006; 28: 183-9.
8. Halsey NA, Modlin JF, Jabbour JT, et al. Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis: a case-control study. Am J Epidemiol 1980; 111: 415-24.
9. Anlar B, Köse G, Gürer Y, et al. Changing epidemiological features of subacute sclerosing panencephalitis. Infection 2001; 29: 192-5.
10. Rota PA, Bellini WJ. Update on the global distribution of genotypes of wild type measles viruses. JID 2003;187 (Suppl 1).
11. Rima BK, Duprex WP. Morbilliviruses and human disease. J Pathol 2006; 208: 199-214.
12. Schneider-Schaulies S, ter Meulen V. Pathogenic aspects of measles virus infections. Arch Virol Suppl 1999; 15: 139-58.
13. Norrby E, Kristensson K. Measles virus in the brain. Brain Res Bull 1997; 44: 213-20.
14. Rima BK, Duprex WP. Molecular mechanisms of measles virus persistence. Virus Research 2005; 111: 132-47.

15. Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. *J Infect Dis* 2005; 192: 1686-93.
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; 68:105-12.
17. Cosby SL, Duprex WP, Hamill LA, et al. Approaches in the understanding of morbillivirus neurovirulence. *J Neurovirol* 2002; 8 Suppl 2: 85-90.
18. Schneider-Schaulies J, Meulen V, Schneider-Schaulies S. Measles infection of the central nervous system. *J Neurovirol* 2003; 9: 247-52.
19. McQuaid S, Cosby SL. An immunohistochemical study of the distribution of the measles virus receptors, CD46 and SLAM, in normal human tissues and subacute sclerosing panencephalitis. *Lab Invest* 2002; 82: 403-9.
20. Schneider-Schaulies J, ter Meulen V, Schneider-Schaulies S. Measles virus interactions with cellular receptors: consequences for viral pathogenesis. *J Neurovirol* 2001; 7: 39.
21. Nester MJ. Use of a brief assessment examination in a study of subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol* 1996; 11: 173-80.
22. Anlar B, Guven A, Kose G, et al. Lymphocyte subsets, TNF alpha and interleukin-4 levels in treated and untreated subacute sclerosing panencephalitis patients. *J Neuroimmunol* 2005; 163: 195-8.
23. Aysun S, Sanal O, Renda Y, et al. Cell mediated immunity in patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 1984; 6: 391-6.
24. Griffin DE, Ward BJ. Differential CD4 T cell activation in measles. *J Infect Dis* 1993;168: 275-81.
25. Yentür SP, Gürses C, Demirbilek V. Alterations in cell-mediated immune response in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol* 2005;170: 179-85.
26. Karp CL, Wysocka M, Wahl LM, et al. Mechanisms of suppression of cell-mediated immunity by measles virus. *Science* 1996; 273: 228-31.
27. Saruhan-Direskeneli G, Gürses C, Demirbilek V, et al. Elevated interleukin-12 and CXCL10 in subacute sclerosing panencephalitis. *Cytokine* 2005; 32: 104-10.
28. Haspolat S, Anlar B, Kose G, Coskun M, Yegin O. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist levels in patients with subacute sclerosing panencephalitis and the effects of different treatment protocols. *J Child Neurol* 2001; 16: 417-20.
29. Gilden DH, Devlin ME, Burgoon MP, Owens GP. The search for virus in multiple sclerosis brain. *Mult Scler* 1996; 2: 179-83.
30. Burgoon MP, Keays KM, Owens GP, et al. Laser-capture microdissection of plasma cells from subacute sclerosing panencephalitis brain reveals intrathecal disease-relevant antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 7245-50.
31. Anlar B, Pinar A, Yasar Anlar F, et al. Viral studies in the cerebrospinal fluid in subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect* 2002; 44: 176-80.
32. Tasdemir N, Ece A, Tekes S, et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in children with subacute sclerosing panencephalitis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141: 445-8.
33. Gungor S, Olmez A, Pinar Arıkan Fırat, Haliloğlu G, Anlar B. Serum retinol and beta-carotene levels in subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol* 2007; 22: 341-3.
34. Jabbour JT, Garcia JH, Lemmi H, et al. Subacute sclerosing panencephalitis. A multidisciplinary study of eight cases. *JAMA* 1969; 207: 2248-54.
35. Campbell C, Levin S, Humphreys P, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: results of the Canadian paediatric surveillance program and review of the literature. *BMC Pediatrics* 2005; 15: 5-47.
36. Dyken P, Dotson P, Maertens P. The neurological disability index (NDI) in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). In: Bergamini F, Defanti CA, Ferrante P (eds). *Subacute Sclerosing Panencephalitis: a reappraisal*. Bergamo: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1986: 109-17.
37. Pampiglione G, Harden A. Neurophysiological aspects of SSPE. In: Program of the Second International Symposium on Subacute Sclerosing Panencephalitis. Bergamo, Elsevier Press, 1985: 33.
38. Anlar B, Yalaz K, Ustacelebi S. Symptoms and clinical signs, laboratory data in 80 cases of subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Neurol* 1988; 144: 829-32.
39. Salehi H, Wolf S, McGoldrick P, Moshé S. Subacute sclerosing panencephalitis with atypical features. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 280-2.
40. Demirbilek V, Benbir G, Cokar O, et al. Tonic seizures in subacute sclerosing panencephalitis: a video-illustration of two cases. *Epileptic Disord* 2005; 7: 221-5.
41. Kubota T, Okumura A, Takenaka J, et al. A case of subacute sclerosing panencephalitis preceded by epileptic seizures: evolutionary EEG changes. *Brain Dev* 2003; 25: 279-82.
42. Aydin OF, Karakurt C, Senocak F, et al. Heart rate variability and autonomic dysfunction in SSPE. *Pediatr Neurol* 2005; 32: 184-9.
43. Chung BH, Ip PP, Wong VC, et al. Acute fulminant subacute sclerosing panencephalitis with absent measles and PCR studies in cerebrospinal fluid. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 222-4.
44. Simsek E, Ozturk A, Yavuz C, Kocabay K. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) associated with congenital measles infection. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 58-62.
45. Tan H, Orhan A, Buyukavci M, Kocer I. Pseudotumor cerebri secondary to subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol* 2004; 19: 627-9.
46. Honarmand S, Glaser CA, Chow E, et al. Subacute sclerosing panencephalitis in the differential diagnosis of encephalitis. *Neurology* 2004; 63: 1489-93.
47. Serdaroglu A, Gucuyener K, Dursun I, et al. Macular retinitis as a first sign of subacute sclerosing panencephalitis: the importance of early diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2005; 13: 405-10.
48. Aydin OF, Orer H, Gurer YK. Subacute sclerosing panencephalitis: a cause of acute vision loss. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 214-7.
49. Dyken PR. Subacute sclerosing panencephalitis. *Neurol Clin* 1985; 3: 179-95.
50. Ekmekci O, Karasoy H, Gokcay A, Ulku A. Atypical EEG findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 1762-7.
51. Anlar B, Saatci I, Kose G, Yalaz K. MRI findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1996;47:1278-83.
52. Anlar B, Soylemezoglu F, Aysun S, et al. Tissue inflammatory response in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *J Child Neurol* 2001; 16: 895-900.
53. Ozturk A, Gurses C, Baykan B, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical and magnetic resonance imaging evaluation of 36 patients. *J Child Neurol* 2002; 17: 25-9.
54. Aydin K, Tatli B, Ozkan M, et al. Quantification of neurometabolites in subacute sclerosing panencephalitis by 1H-MRS. *Neurology* 2006; 67: 911-3.
55. Tha KK, Terae S, Kudo K, et al. Early detection of subacute sclerosing panencephalitis by high b-value diffusion-weighted imaging: a case report. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30: 126-30.
56. Trivedi R, Gupta RK, Agarwal A, et al. Assessment of white matter damage in subacute sclerosing panencephalitis using quantitative diffusion tensor MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1712-6.
57. Dyken PR, Swift A, DuRant RH. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with inosiplex. *Ann Neurol* 1982;11:359-64.
58. Maimone D, Grimaldi LM, Incorpora G, et al. Intrathecal interferon in subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 161-6.

59. Gascon GG. International Consortium on Subacute Sclerosing Panencephalitis. Randomized treatment study of inosiplex versus combined inosiplex and intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): international multicenter study. *J Child Neurol* 2003; 18: 819-27.
60. Gascon G, Yamani S, Crowell J, et al. Combined oral isopri-nosine-intraventricular alpha-interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 1993; 15: 346-55.
61. Anlar B, Aydın OF, Guven A, et al. Retrospective evaluation of interferon-beta treatment in subacute sclerosing panencepha-litis. *Clin Ther* 2004; 26: 1890-4.
62. Güngör S, Anlar B, Turan N, et al. Antibodies to borna disea-se virus in subacute sclerosing panencephalitis. *Ped Infect Dis J* 2005; 24: 833-4.
63. Del Toro-Riera M, Macaya-Ruiz A, Raspall-Chaure M, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: combined treatment with interferon alpha and intraventricular ribavirin. *Rev Neurol* 2006; 42: 277-81.
64. Hosoya M, Shigeta S, Mori S, et al. High-dose intravenous ri-bavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Anti-microb Agents Chemother* 2001; 45: 943-55.
65. Anlar B, Gucuyener K, Imir T, et al. Cimetidine as an immuno-modulator in subacute sclerosing panencephalitis: a double blind, placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 578-81.
66. Gurer YK, Kukner S, Sarica B. Intravenous gamma-globulin treatment in a patient with subacute sclerosing panencephali-tis. *Pediatr Neurol* 1996; 14: 72-4.
67. Al Rajeh S. Response to cytotoxic therapy in a female patient from Saudi Arabia. Published in correspondence section in the *Lancet* in 1994.
68. Nakayama T, Fujino M, Yoshida N. Molecular epidemiology of measles virus in Japan. *Ped Int* 2004; 46: 214-23.
69. Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E. Review of the ef-fect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 1334-48.
70. Oldstone MB, Dales S, Tishon A, et al. A role for dual viral hits in causation of subacute sclerosing panencephalitis. *J Exp Med* 2005; 202: 1185-90.
71. Otaki M, Sada K, Kadoya H, et al. Inhibition of measles virus and subacute sclerosing panencephalitis virus by RNA inter-ference. *Antiviral Research* 2006; 70: 105-11.