

SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİT: OLGU SUNUMU ve LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ*

Elektronik
Cerrahpaşa
Tıp Dergisi

Büge Öz

▼	Giriş
▼	Olgu
▼	Tartışma
▼	Özet
▼	Kaynaklar

Background.- Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) is a very rare and fatal complication of measles infection which is seen 2 to 21 years after initial infection. The incidence of SSPE is 1/ 300.000.

Observation.- A 25 years old case with SSPE was presented. He had clinical and radiological evidence of progressive brain involvement. The stereotactic brain biopsy revealed secondary demyelination, lymphocytic cuffing, viral inclusion within oligodendroglia and neurons which showed immunohistochemically positive reaction with measles virus primary antibody. The differential diagnosis was made between the other viral encephalitis and the literature was reviewed.

Öz B. Subacute sclerosing panencephalitis: Case report and literature review. Cerrahpaşa J Med 2000; 31 (2): 107-112.

GİRİŞ ▲

Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE), ilk olarak 1933 yılında Dawson tarafından tanımlanmıştır.¹ Kızamık infeksiyonunun nadir görülen geç dönem komplikasyonudur (1/300.000).² Hastalığın görülme yaşı literatürde 2 ile 32 gibi geniş bir aralıkta veritse de, en sık 5 -15 yaşları arasında izlenir.²⁻⁴ Hastaların % 50 kadarı özellikle 2 yaşından önce kızamık infeksiyonunu klinik olarak geçirmiş veya kızamık aşısı olmuş kişilerdir.^{2,5} Hastalık hızlı seyirlidir; semptomlar ortaya çıkmaya başladıktan sonra 6-24 ay içinde ölüm görülür. Literatürde yalnızca % 5 olguda iyileşme izlenmiştir.²

Hastalık genellikle entelektüel seviyede bozukluklar ve kişilik değişiklikleri ile başlar. Daha sonra myoklonus, tek taraflı hareket bozuklukları, grand mall epilepsi ve görme bozuklukları ortaya çıkar. Haftalar, aylar içerisinde myoklonus tabloya hakim olur, daha sonra hastalar yatağa bağımlı hale gelirler. Bu dönemde myoklonus için tipik EEG dalgaları izlenebilir.^{2,4} Bunun dışında görüntüleme yöntemleri ile ve EEG ile tanı koydurucu, spesifik bulgu yoktur. Hastalarda nadiren koriyoretinit görülebilir, hastalar dekortikasyon ya da deserebrasyon ile kaybedilirler.^{2,4,6} Hastalığın tanısı serum veya BOS'ta kızamık antikorlarının saptanması ve beyin dokusunda virusun gösterilmesi ile olur.^{2,7,8}

25 yaşında bir tıp öğrencisinde beyinden stereotaktik yöntemle alınan biyopsi ile tanı konulan SSPE olgusu, ayrıntılı morfolojik bulgular ve literatür

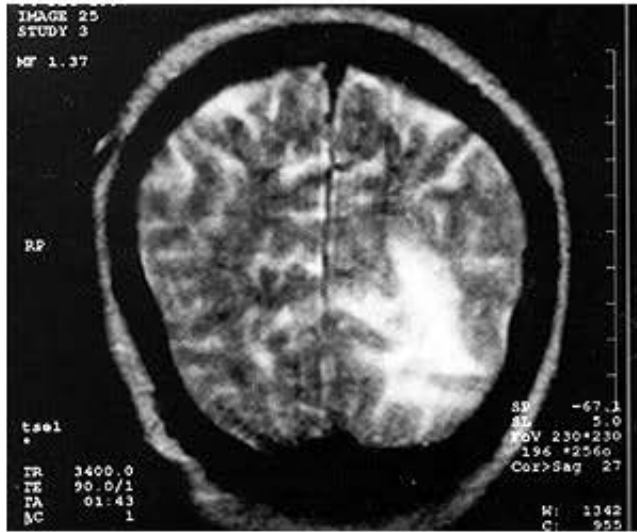
bilgisi ışığında değerlendirilerek sunulmuştur.

OLGU ▲

25 yaşında erkek, Kenya'lı tıp öğrencisi, davranış değişiklikleri, görmeye azalma, vücut hareketlerinde yavaşlama şikayetleri ile Nöroloji Kliniğine başvurdu. Kraniyal BT'de sol parieto-okspitalde kontrast tutmayan hipointens, MR'da T1'de hipointens, T2'de hiperintens lezyon saptandı. Radyolojik incelemeleri sonucu aynı tanıda enfeksiyon, iskemik lezyon, tümör ve özellikle lenfoma bulunduğundan stereotaksik beyin biyopsisi alınmasına karar verildi.

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde, kanda lökositöz (14.600/ mm³) dışında patolojiye rastlanmadı. Beyin omurilik sıvısının incelenmesinde protein miktarı artmış bulundu. Ayrıca % 72 lenfosit, %11 monosit saptandı. Serolojik testlerde EBV IgG (+) IgM (-), Kızamık Virus IgG (+) IgM (-) ve Herpes Simpleks Virus IgG (+) bulundu. EEG'de sol hemisferde doku kaybını yansıtan yaygın difüzyon aktivitesi saptandı.

Hastanın 1 ay sonraki BT ve MR'da lezyonun ilerlediği, sadece parieto-okspitalde kalınsıyp temporale doğru yaygınlaştığı saptandı (Şekil 1). Üç hafta sonra hastanın için sık rastlanan bulgu olan miyoklonik jerkler izlenmeye başladı. Teşhisten yaklaşık üç ay sonra hasta kaybedildi.

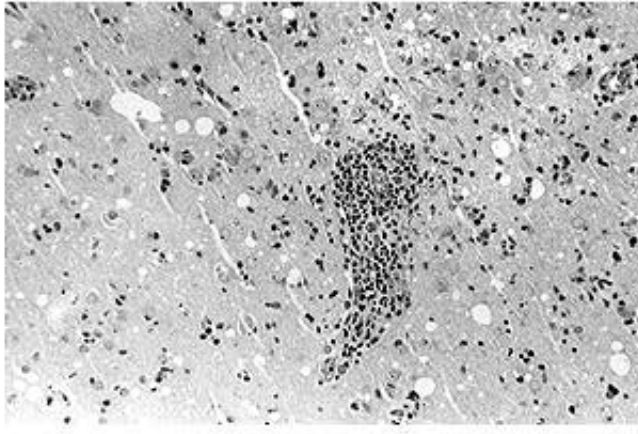


Şekil 1. MR incelemesinde sol parieto-okspitalde hafif derecede kontrast tutan, temporal loba ilerlemiş lezyon.

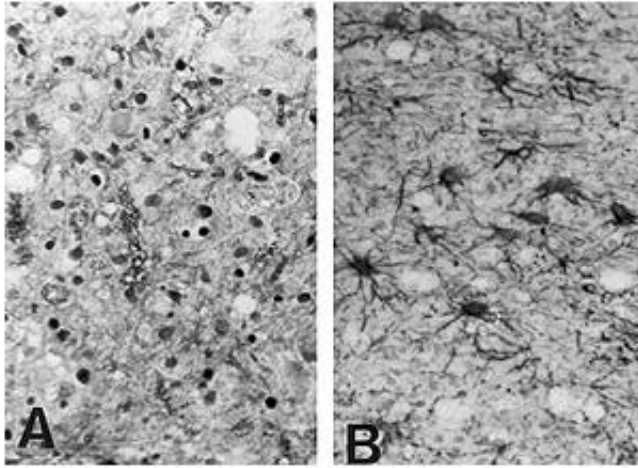
Patolojik bulgular: Stereotaksik beyin biyopsisinde en büyüğü 0,6 x 0,2 x 0,2 cm ölçülerinde 4 adet beyin dokusu elde edildi.

Rutin (H+E) incelemede, kortikal ve daha çok beyaz cevhere ait kesitlerde, beyaz cevherde daha ağır olmak üzere damardan menşon gibi kuşatan ve nöropilde de infiltrat olan, çoğunluğunu lenfositlerin oluşturduğu mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu dikkati çekti (Şekil 2).

Şekil 2. Damar çevresini menşon gibi kuşatan, aynı nöropilde dağılımı lenfoplazmasiter iltihabi infiltrasyon (H+E x 200)

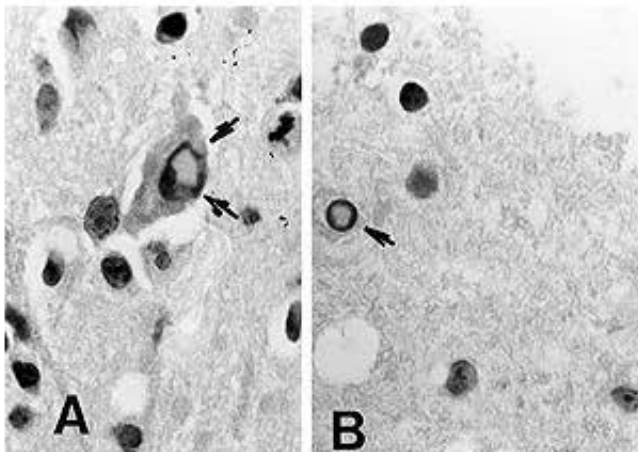


Parankimde dağınık reaktif mikroglial hücre artışı, seyrek nöron fagositozu (nöronofaji) mevcuttur. Luxol Fast Blue+ Nissl boyası ile myelin kaybı saptandı (Şekil 3A). Aynıca belirgin reaktif astroglia (GFAP+) görüldü (Şekil 3B).



Şekil 3. A) Belirgin myelin kaybı ve mononükleer iltihabi infiltrasyon (Luxol fast blue x400); B) Reaktif astroglia (IFX GFAP x400)

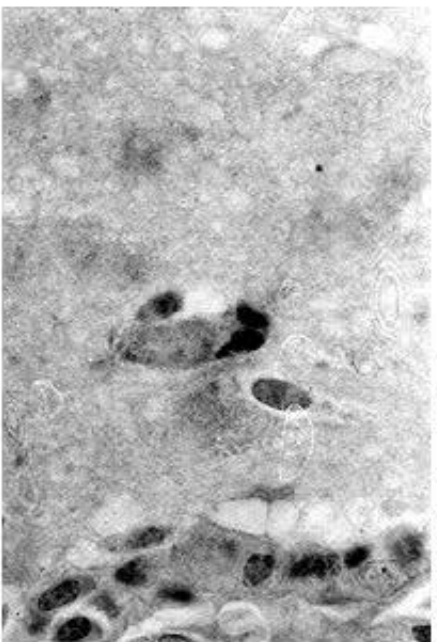
Beyaz cevherde oligodendroglialer ve kortekste nöronlarda intranükleer eozinofilik inklüzyonlar saptandı (Şekil 4 A,B).



Şekil 4. A) Intranükleer viral inklüzyon (okla işareti) (H+E x 1000); B) Oligodendroglia hücresinde intranükleer viral inklüzyon (okla işareti) (H+E x 1000)

İmmünohistokimyasal olarak Kızamık virüsün primer antikor ile özellikle nöronların sitoplazmalarında ve oligodendrogliaların nüvelerinde virus nükleokapsidine uyum şeklinde pozitif reaksiyon izlendi (Şekil 5). İn situ hibridizasyon yöntemi ile JC virus (Progresif Multifokal Lokoensefalopati etkeni), Herpes simpleks virüsü ve Epstein Barr virusunun varlığı araştırıldı, negatif sonuç elde edildi.

Şekil 5.



Immunohistokimyasal
kızamık virus antijeninin
göstelenmesi (IHC x1000).

TARTIŞMA

SSPE, oldukça nadir rastlanan, serebral sınırlı sistemini yaygın virus enfeksiyonlarıdır. Çoğunlukla çocukluk döneminde sepiant; median yaş yedi olarak bildirilmektedir.¹ Ancak nadir olarak sunulan olgularda olmanın geniş yaş gruplarında da görülebilir. SSPE literatürde belirtildiği gibi, fatal seyreden efektif tedavi olmayan viral ensefalitler arasında yer almakla birlikte nadiren spontan remisyon da gösterebilmektedir.⁹ Klinikte 2 yaşın altında kızamık enfeksiyonunun geçirilmiş olması, yağlı ameller, soyokoronemik durumun bozuk olması, kalıtsal aleler, çok kardeşlilik predispozan faktörler arasındadır.⁵ Ancak bu olgularda hastalık teşhis edildiğinde bilinç yerinde olmadığından sunumunda kızamık enfeksiyonunun geçirme yaşı ögrenilememiştir. Hastanın serumunda kızamık IgG pozitifliği enfeksiyonunun varlığı yönünde pozitif bulgudur.

Hastalığın klinikte hızla seyrine paralel olarak beyin dokusunda makroskobik değişikliklerde pek fazla değişiklik görülmez. Ancak uzun süre yaygın yaygın seyri hastalarda değişik derecede kortikal atrofi ve tutulan beyaz cevher alanlarında kırmızı sertleşme (gliozis) vardır.^{1,2,10} Özellikle akut dönemde leptomenenji görülebilir, hastalık ilerledikçe garbler, yerini gri ve beyaz cevher tutulumu alır. SSPE serebrumda frontal ve temporal loblar başta olmak üzere tüm kortikal yapıları, bazal ganglyaları ve beyaz cevheri tutar.^{2,10,11} Bizim olgumuzda da parieto-okspital ve daha sonra da temporal lob tutulumu izlendi, serebellum tutulumunu dikkatli radyolojik bulgular saptanmadı. Literatürde de serebellum ve medulla spinalis tutulumunun nadir olduğu bildirilmektedir.^{2,10,11} Mikroskobik olarak hastalığın etkilediği kortekste nöron kaybı, infekte nöronların fügjösöz "nöronofajit" izlenir.^{1,2,4} Beyaz cevherde ise özellikle oligodendroglialer infekte olur. Oligodendroglial tutulumun bağıli sekonder demiyelinizasyon görüldü. Genellikle orta yoğunlukta lenföplazmozis ilikabi infiltrasyon vardır. Bu infiltrasyon daha çok damarlar çevresinde, onları kapsar tarzıdır. Gri ve beyaz cevherde belirgin makroglial hipertrofi mevcuttur. Hastalığın dönemine bağıli olarak, giderek artan reaktif astrogliazis izlenir.^{1,2,4,10} Bu makroskobik bulguların bepsi olgumuzda kıyık biopsi materyalinde sepiandı. Ayrıca literatür ile uyumlu olarak gri cevherde nöronlarda, beyaz cevherde ise daha çok oligodendroglialer infestasyon ve infiltrasyonlar

görülür (Şekil 4). Bu inklüzyonlar lezyonu ilk tanımlayan Dawson tarafından "Cowdry A" inklüzyonları olarak isimlendirilmiştir.^{2,4,10,11} Bizim de saptadığımız gibi immunhistokimyasal olarak viru-sun varlığını göstermek mümkündür (Şekil 5). Ayrıca elektron mikroskopik inceleme, PCR ve in-situ hibridizasyon ile viral nükleokapsit saptanabilir.^{1,2,4,10,12-15}

SSPE'de akut kızamık infeksiyonlarında izlenen çok çekirdekli Wartin Finkelday hücreleri görülmez.² Uzun süren olgularda kortekste nöronlarda Alz-heimer Hastalığındaki gibi "nörofibriler yumaklar" saptanabilir.¹ Sunulan olguda olduğu gibi hastalık santral sinir sistemine (SSS) sınırlıdır; fakat nadiren periferik sinir tutulumuna sekonder miyopatik değişikliklerin tabloya eklendiği bildirilmiştir.^{16,17}

Literatürdeki çeşitli viral ensefalitlerde görülebilecek ayırıcı tanıya yardımcı patolojik özellikler Tablo I'de özetlenmeye çalışılmıştır.¹⁰ Spesifik olmamakla birlikte viral ensefalitlerde ön tanıya yardımcı olabilecek, viral inklüzyonlara ait özellikler Tablo II'de verilmektedir.¹⁰

Tablo I. Viral Ensefalitlerde Beyin Tutulumunun Morfolojik Özellikleri

Hastalık	Hücre Seçiciliği	İnfeksiyonun Sık İzlendiği Alan
HSV En.	Yok	(++) Limbik sist.
VZV Has.	Yok	(+++) Ganglia, Nükleus Santrali
SMV En.	Yok	(+) Ensefalitte değişken
Endemik En.	(+++) Nöron ve ependim	(+) Periventriküler ve superfisiyal
Poliomye	(+++) Nöron	(+) Beyin, cauda ve M. spinalis
SSPE	(+++) Büyük nöron, oligo	(+) Beyin sapı, serebellum, M. spinalis
PML	(+++) Oligo., astrosit	(-) Motor nöronlar
Kuduz	(+++) Nöron	(+,+) Serebellum ve M. spinalis tutulmaz.
HIV	(+++) Mikroglia, makrofaj	(++) Hipokampus, serebellum Beyaz cevher, bazal ganglia

Tablo II. Viral Ensefalitlerde Viral Inklüzyonların Saptanma Özellikleri

VIRAL HASTALIK	INKLÜZYON YERİ			HÜCRE TİPİ	
	INTRANUK.	INTRASIT.	NÖR.	GLIA	DiĞER*
Akut HSV En	+		+	+	+,*
CMV Ens.	+	+	+	++	+
VZV gangliosit/Ens./Miye	+		+	++	+,*
Kuduz		+	+		
SSPE	+	+	+	+++	
PML	+			++++	

DiĞER*: Damar, meninks vb.; +*: Ependim, satelit hücre ve schwann hüce.; +++: Çoğunlukla oligodendroglia, nadiren astrosit; +++*: Hemen daima oligodendroglia

Beyin dokusundaki morfolojik bulgular sunulan olguda olduğu gibi; parankimal hasar (nöronofaji, demiyelinizasyon), mikroglial proliferasyon, lenfo-plazmosit üstünlüklü özellikle damarları manşon gibi kuşatan iltihabi hücre infiltrasyonu, nöronal ya da glial hücre içi inklüzyonların varlığı (intranükleer/ intrasitoplazmik), reaktif astrogliozis ise öncelikle aktif viral ensefalit düşünülmelidir.

SSPE'de hastalığın patogenezi tam açık değildir. Primer kızamık infeksiyonunda santral sinir sistemi tutulumu (SSS) hemen hiç görülmez. Bu infeksiyondan 2 ile 21 yıl sonra SSPE görülüyor olması önceleri farklı bir

kızamık virusu süşunun neden olduğunu ya da immun sistem bozukluğunun sorumlu olabileceğini düşündürmüş ise de bu savları çürütecek veriler elde edilmiştir.^{1,2,4} Yakın geçmişte yapılan çalışmalar kızamık virüsünün yapısında insan vücuduna girdikten sonra bazı değişikliklerin oluştuğu yönündedir. Bu değişiklikler santral sinir sistemine yerleşen virusta uzun süren latent dönem sonunda mevcut olan M protein (M), membran füzyonuna neden olan glikoprotein (F) ve hemaglutinindeki (H)'deki yapısal değişikliklerdir.^{1,4,18,19} Virusun yapısındaki bu değişiklikler sonucu mutant virus oluştuğu, bu mutantın beyin dokusunda protein sentezleyerek çoğalabildiği ve immun sistemden yoksun beyin dokusunda infeksiyon oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca hastalarda kızamık virusu ile henüz tanışmadan virusa karşı antikor ile karşılaşmış olmanın rolü olduğu belirtilmektedir. Bunu destekleyen bulgular 2 yaşın altında kızamık infeksiyonu geçirenler (henüz ameden gelen antikorların var olması), erken aşılananlar ve infeksiyon sırasında immunglobulin yapılan çocuklarda SSPE'in daha sık görülmesidir.^{1,4} Mutant virus SSS'de öncelikle nöronları infekte eder. Önceleri yalnızca intranükleer virus varlığı saptanırken yapılan araştırmalar nöronal uzantılar, akson ve dendritlerde de virusun varlığını göstermiştir.^{11,16} Oligo-dendrogliaların ikincil olarak olaya katıldıklarını ve böylece sekonder demiyelinizasyon meydana geldiği düşünülmektedir.^{11,20} Fakat oligodendrogliaların nasıl kontamine oldukları tam olarak bilinmemektedir.¹¹ Multipl skleroz hastalığının etyolojisinde de kızamık virusunun benzer şekilde rol oynadığı sanılmaktadır.²⁰

Çocukluk dönemi ve genç erişkinlerde hızlı klinik seyir gösteren santral sinir sistemi tutulumlarında akut viral ensefalitler ve yavaş virus infeksiyonları akılda tutulmalıdır. Tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için infeksiyonun kesin tanısı şarttır. Oldukça nadir rastlanan SSPE olgusunda olduğu gibi küçük beyin biyopsisi kesin tanı için yeterli olabilmektedir.

ÖZET ▲

Subakut sklerozan panensefalit kızamık infeksiyonunun oldukça nadir görülen, fatal seyreden bir komplikasyonudur. Literatürde insidensi 1/300.000 olarak verilmektedir. Hastalık primer infeksiyonu 2 ile 21 yıl takiben ortaya çıkar.

25 yaşında erkek hastada klinik ve radyolojik olarak hızlı seyirli beyin tutulumu nedeni ile yapılan stereotaksik biopside SSPE tanısı konulan olgu sunulmaktadır.

Biopsinin değerlendirilmesinde sekonder demiyelinizasyon, lenfositik infiltrasyon, oligodendroglia ve nöronal hücrelerde immunhistokimyasal olarak kızamık virus primer antikoruna ile pozitif reaksiyon veren viral inkülyasyonlar saptandı.

Olgunun diğer viral ensefalitler ile ayırıcı tanısı yapılarak literatür bilgisi ışığında değerlendirildi.

KAYNAKLAR ▲

1. Esiri MM, Kennedy PGE. Virus Disease. Greenfields's Neuropathology'de. Ed. Adams JH, Duchen LW. Altıncı Baskı. Londra, Sidney, Auckland, Arnold 1997; Vol. II 39-42.
2. Hamilton R L, Wiley C A. Neuropathology of Viral Infections of the Nervous System (Ch 17). Textbook of Neuropathology Ed. Davis RL, Robertson DM. 3. baskı, Baltimore, William- Wilkins, 1997; 984-988.
3. Modlin JF, Jabbour JR, Witte JJ, Halsey NA. Epidemiologic studies of measles vaccines and subacute sclerosing panencephalitis. Pediatrics 1977; 59: 505-12.
4. Dyken PR, Maertens P. Viral Infections. Pediatric Neuropathology. Ed: Duckett S. Baltimore, Williams- Wilkins 1995;403-422.
5. Zilber N, Kahana E. Environmental risk factor subacute sclerosing panencephalitis. Acta Neurol (Scan) 1998; 98: 49-54.
6. Dyken PR. Subacute sclerosing panencephalitis. Current status. Neurologic Clinics. Pediatric Neurology. Ed: Swaiman KF. Phila-dephia, W.B. Saunders, 1985.
7. Horta-Barbosa L, Fuccillo DA, Sever JL, Zeman W. Subacute sclerosing panencephalitis isola-tion of measles virus from a brain biopsy. Nature 1969; 221: 974.
8. Connolly JH, Haire M, Hadden DSM. Measles immunoglobulins in subacute sclerosing pan-encephalitis. Br Med J 1971; 1: 23-25.
9. Singer C, Long AE, Suchowesty O. Adult onset subacute sclerosing panencephalitis: case report and review of the literature. Mov Disord 1997; 12: 342-53.
10. Budka H. Viral Infections (Ch 8). Neuro-pathology the Diagnostic Approach. Ed: Garcia JH. 1. baskı. St Louis, Baltimore: Mosby 1997; 353-378.
11. Allen IV, Mc Quamid S, McMahon MP, Kirk J, Mc Connell R. The significance of measles virus antigen and genome distribution in the CNS in SSPE for meachanisms of viral spread and demyelination. J Neuropathol Exp Neurol 1996; 55 : 471-480.
12. Baram TZ, Gonzalenz I, Xie ZD. Subacute sclerosing panencephalitis in an infant: Diagnostic role of viral genome analysis. Ann Neurol 1994; 36: 103-108.
13. Esiri MM, Oppenheimer DR, Brownell B, Haire M. Distribution of measles antigen and immunoglobulin containing cells in the CNS in subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol Sci 1981; 53:29-43.
14. McQuaid S, Isserte S, Allan GM, Taylor MJ, Allen TV, Cosby SL. Use of immunocytochemistry and biotinylated in situ hybridization for detecting measles virus in central nervous sytem tissue. J Clin Pathol 1990;43: 329-333.
15. Kirk J, Zhou AL, Mc Quaid S, Cosby SL, Allen IV. Cerebral endothelial infection by measles virus in subacute sclerosing panencephalitis: Ultrastrural and in situ hybridization evidence. Neropath Apply Neurobiol 1991; 17: 289-297.
16. Budka H, Lassmann H, Popow, Kraupp T. Measles virus antigen in panencephalitis. An immunomorphological study stressing dendritic involvement in SSPE. Acta Neuropathol 1982; 56 : 52-62
17. Shankar SK, Talby AB, Arunodaya GR, et al. Peripheral neuropathy in subacute sclerosing panencephalitis immunohistochemical and ultrastructural evidence. Clin Neuropathol 1998; 17: 15-18.
18. Cathomen T, Naim HY, Cattaneo R. Measles virus with altered envelope protein cytoplasmic tails gain cell fusion competence. J Virol 1998; 72:1224-1234.
19. Hall WW, Lamb RA, Choppin PW. Measles and subacute sclerosing panencephalitis virus proteins: Lack of antibodies to the M protein in patients with subacute sclerosing panencephalitis. Proc Natl Fed Sci 1979; 76: 2047-2054.
20. Poser CM. Notes on the pathogenesis of subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol Sci 1990; 95 : 219-214.

■ *Anahtar Kelimeler:* Subakut sklerozan panensefalit, Patoloji, Demiyelinasyon;

Key Words: Subacute sclerosing panencephalitis, SSPE, Pathology, Demyelination; **Alındığı Tarih:** 29 Kasım 1999; **Doç. Dr. Büge Öz, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı; Yazışma Adresi (Address):** Dr. B. Öz, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Cerrahpaşa, İstanbul, 34303.
e-posta: ferhancez@ikbbv.org.tr

