

SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİT: OLGU SUNUMU ve LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ*

Büge ÖZ

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: 107-112.

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 verirse 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 izlen-

miştir.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 antikörlerinin saptanması ve beyin dokusunda virusun gösterilmesi ile olur.^{2,7,8}

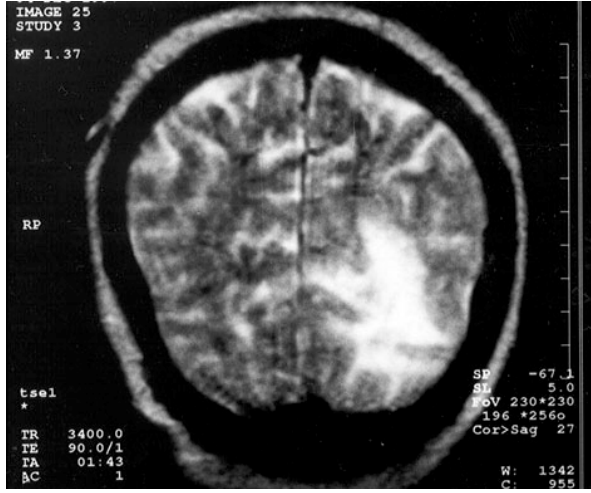
25 yaşında bir tıp öğrencisinde beyinden stereotaktik yöntemle alınan biyopsi ile tanı konulan SSPE olgusu, ayrıntılı morfolojik bulgular ve literatür bilgisi ışığında değerlendirilerek sunulmuştur.

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 ayırıcı tanıda infeksiyon, iskemik lezyon, tümör ve özellikle lenfoma bulunduğundan stereotaksik beyin biyopsisi alınmasına karar verildi.

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde, kanda lökositoz (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 düzensiz aktivite sap-

* *Anahtar Kelimeler:* Subakut sklerozan panensefalit, Patoloji, Demiyelinasyon; *Key Words:* Subacute sclerosing panencephalitis, SSPE, Pathology, Demiyelination; *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: ferhanoz@tkbbv.org.tr
http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2000v31/s2/002o1.htm



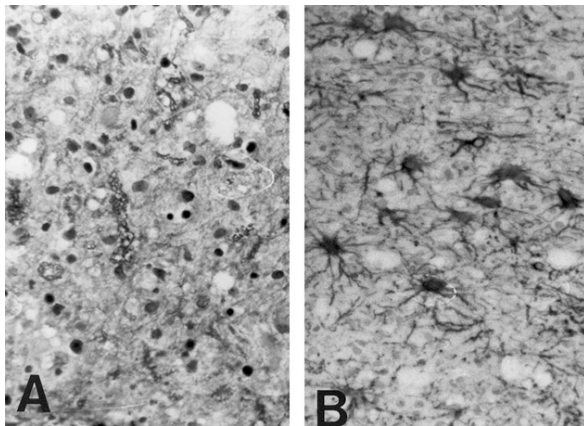
Şekil 1. MR incelemede sol parieto-oksipitalde hafif derecede kontrast tutan, temporal loba ilerlemiş lezyon.

tandı.

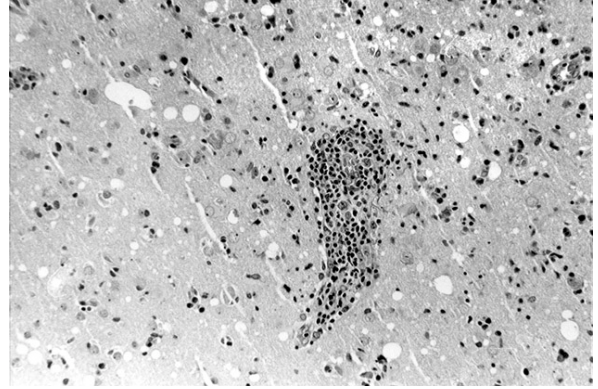
Hastanın 1 ay sonraki BT ve MR'ında lezyonun ilerlediği, sadece parieto-oksipitalde kalmayıp temporale doğru yaygınlaştığı saptandı (Şekil 1). Üç hafta sonra hastalık için sık rastlanan bulgu olan myoklonik jerkler izlenmeye başladı. Teşhisten yaklaşık üç ay sonra hasta kaybedildi.

Patolojik bulgular: Stereotaktik 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 damarları manşon gibi kuşatan ve nöropile de infiltre olan, ço-



Şekil 3. A) Belirgin myelin kaybı ve mononükleer iltihabi infiltrasyon (Luxol fast blue x 400); B) Reaktif astro gliozis (IPX GFAP x 400).

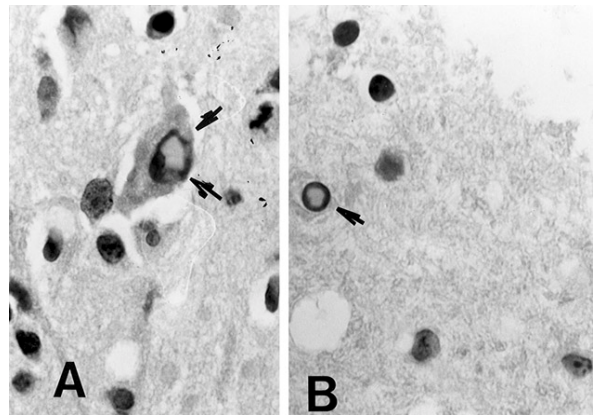


Şekil 2. Damar çevresini manşon gibi kuşatan, ayrıca nöropilde dağılmış lenfoplazmositer iltihabi infiltrasyon (H+E x 200)

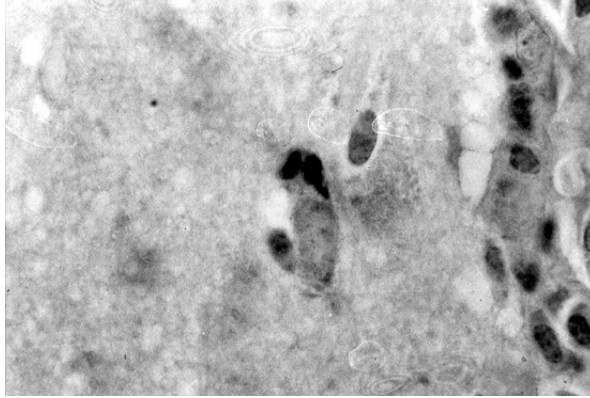
ğunluğunu lenfositlerin oluşturduğu mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu dikkati çekti (Şekil 2). Parankimde dağınık reaktif mikrogliyal hücre artışı, seyrek nöron fagositozu (nöronofaji) mevcuttur. Luksol Fast Blue+ Nissl boyası ile myelin kaybı saptandı (Şekil 3A).

Ayrıca belirgin reaktif astro gliozis (GFAP+) görüldü (Şekil 3B). Beyaz cevherde oligodendroglialar ve kortekste nöronlarda intranükleer eozinofilik inklüzyonlar saptandı (Şekil 4 A,B).

İmmunhistokimyasal olarak Kızamık virüsün primer antikor ile özellikle nöronların sitoplazmalarında ve oligodendrogliaların nüvelerinde virus nükleo-kapsidine uyan şekilde pozitif reaksiyon izlendi (Şekil 5). İn situ hibridizasyon yöntemi ile JC virus (Progresif Multifokal Lökoensefalopati etkeni), Herpes



Şekil 4. A) İntranöronal viral inklüzyon (okla işaretli) (H+E x 1000); B) Oligodendroglia hücrelerinde intranükleer viral inklüzyon (okla işaretli) (H+E x 1000)



Şekil 5. İmmunhistokimyasal kızamık virus antijeninin gösterilmesi (IPX x 1000).

simleks virusu ve Epstein Barr virusunun varlığı araştırıldı, negatif sonuç elde edildi.

TARTIŞMA

SSPE, oldukça nadir rastlanan, santral sinir sisteminin yavaş virus infeksiyonlarından. Çoğunlukla çocukluk döneminde saptanır; median yaş yedi olarak bildirilmektedir.¹ Ancak nadir olarak sunulan olguda olduğu gibi genç erişkinlerde de görülebilir.⁹ SSPE literatürde belirtildiği gibi, fatal seyreden efektif tedavisi olmayan viral ensefalitler arasında yer almakla birlikte nadiren spontan remisyon da gösterebilmektedir.⁹ Klinikte 2 yaşın altında kızamık infeksiyonunun geçirilmiş olması, yaşlı anneler, sosyoekonomik durumun bozuk olması, kalabalık aileler,

çok kardeşlilik predispozan faktörler arasındadır.⁵ Ancak bu olguda hastalık teşhis edildiğinde bilinç yerinde olmadığından anamnezde kızamık infeksiyonunu geçirme yaşı öğrenilememiştir. Hastanın serumunda kızamık IgG pozitifliği infeksiyonun varlığı yönünde pozitif bulgudur.

Hastalığın klinikte hızlı seyrine paralel olarak beyin dokusunda makroskobik değerlendirilmede pek fazla değişiklik görülmez. Ancak uzun süre yaşayan yavaş seyirli hastalarda değişik derecede kortikal atrofi ve tutulan beyaz cevher alanlarında kıvamda sertleşme (gliosis) vardır.^{1,2,10} Özellikle akut dönemde leptomenenjit görülebilir, hastalık ilerledikçe geriler, yerini gri ve beyaz cevher tutulumu alır. SSPE serebrumda frontal ve temporal loblar başta olmak üzere tüm kortikal yapıları, bazal gangliaları ve beyaz cevheri tutar.^{2,10,11} Bizim olgumuzda da parieto-okspital ve daha sonra da temporal lob tutulumu izlendi, serebellum tutulumunu düşündüren 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 fagositozu "nöronofaji" izlenir.^{1,2,4} Beyaz cevherde ise özellikle oligodendroglialer infekte olur. Oligodendroglial tutulumu bağlı sekonder demiyelinizasyon görülür. Genellikle orta yoğunlukta lenfoplazmositer iltihabi infiltrasyon vardır. Bu infiltrasyon daha çok damarlar çevresinde, onları kuşatır tarzdadır. Gri ve beyaz cevherde belirgin mikrogliyal hücre artışı mevcuttur. Hastalığın dönemine bağlı olarak, giderek artan reaktif astrogliazis izlenir.^{1,2,4,10} Bu mikroskobik bulguların hepsi olgumuzda küçük biopsi materyelinde saptandı. Ayrıca literatür ile uyumlu olarak gri cev-

Tablo I. Viral Ensefalitlerde Beyin Tutulumunun Morfolojik Özellikleri

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

Tablo II. Viral Ensefalitlerde Viral İnklüzyonların Saptanma Özellikleri

VİRAL HASTALIK	İNKLÜZYON YERİ			HÜCRE TİPİ	
	İNTRANUK.	İNTRASİT.	NÖR.	GLİA.	DİĞER *
Akut HSV En	+		+	+	+,-
CMV Ens.	+	+	+	+	+
VZV gangliosit/Ens./Miye	+		+	+	+,-
Kuduz		+	+		
SSPE	+	+	+	+++	
PML	+			++++	

DİĞER*: Damar,meninks vb.; +*: Ependim, satellit hücre ve schwann hüç.; +***: Çoğunlukla oligodendroglia, nadiren astrosit; +****: Hemen daima oligodendroglia

üstünlüklü özellikle damarları manşon gibi kuşatan iltihabi hücre infiltrasyonu, nöronal ya da glial hücre içi inklüzyonların varlığı (intranükleer/intrasitoplazmik), reaktif astrogliozis ise öncelikle aktif

herde nöronlarda, beyaz cevherde ise daha çok oligodendroglialarda intranükleer ve intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyonlar görüldü (Şekil 4). Bu inklüzyonlar lezyonu ilk tanımlayan Dawson tarafından "*Cowdry A*" inklüzyonları olarak isimlendirilmiştir.^{2,4,10,11} Bizim de saptadığımız gibi immunhistokimyasal olarak virusun 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 Alzheimer 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

Beyin dokusundaki morfolojik bulgular sunulan olguda olduğu gibi; parankimal hasar (nöronofaji, demiyelinizasyon), mikroglial proliferasyon, lenfoplazmosit

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 virüsü suşunun neden olduğunu ya da immun sistem bozukluğunun sorumlu olabileceğini düşündürmüştü 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 virüsü ile henüz tanışmadan virusa karşı antikor ile karşılaşmış olmanın rolü olduğu belirtilmektedir. Bunu destekleyen bulgular 2 yaşın altında kızamık infeksiyonu geçirenler (henüz anneden gelen antikorların var olması), erken aşılanelar ve infeksiyon sırasında immunglobulin yapılan çocuklarda SSPE'in daha sık görülmesidir.^{1,4} Mutant virus SSS'de önce-

likle nöronları infekte eder. Önceleri yalnızca intranükleer virus varlığı saptanırken yapılan araştırmalar nöronal uzantılar, akson ve dendritlerde de virusun varlığını göstermiştir.^{11,16} Oligodendrogliaların 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 pozitif reaksiyon veren viral inküzyonlar saptandı.

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

KAYNAKLAR

1. Esiri MM, Kennedy PGE. Virus Disease. Greenfield's Neuropathology'de. Ed. Adams JH, Duchon LW. Altıncı Baskı. Londra, Sidney, Aucland,: 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. Philadelphia, W.B. Saunders, 1985.
7. Horta-Barbosa L, Fuccillo DA, Sever JL, Zeman W. Subacute sclerosing panencephalitis isolation of measles virus from a brain biopsy. Nature 1969; 221: 974.
8. Connolly JH, Haire M, Hadden DSM. Measles immunoglobulins in subacute sclerosing panencephalitis. Br Med J 1971; 1: 23-25.
9. Singer C, Long AE, Suchowest 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). Neuropathology 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 mechanisms 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 system 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: Ultrastructural and in situ hybridization evidence. *Neuropathology 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.