

## Subakut Sklerozan Panensefalit: Klinik Özellikler, Laboratuvar Bulguları, Tedavi ve Prognoz

Subacute Sclerosing Panencephalitis:  
Clinical Features, Laboratory Findings, Treatment and Prognosis

Zeki GÖKÇİL, Şeref DEMİRKAYA, Erdal EROĞLU, M. Fatih ÖZDAĞ, Okay VURAL

*Epilepsi 1998;4(2-3):76-81*

**Amaç:** Subakut sklerozan panensefalitli (SSPE) hastalarda klinik ve laboratuvar bulguları ile hastalığın tedavi ve prognozunu değerlendirmek.

**Hastalar ve Yöntemler:** 1985-1998 yılları arasında 12 hastaya (11 erkek, 1 kadın; ort. yaş 21), klinik bulgular, EEG, serum ve BOS kızamık anti-kor titrasyonları değerlendirilerek SSPE tanısı kondu. Biri hariç, tüm hastalarda kranyal MRI incelemesi yapıldı. Hastalara isoprinosine (n=6), ve isoprinosine+intraventriküler alpha interferon kombinasyonu (n=5) tedavisi uygulandı. Hastalığın klinik dönemleri başlangıç ve takip sırasındaki bulgulara göre sınıflandırıldı. Hastalar 3-13 yıl arasında değişen sürelerle izlendi.

**Bulgular:** Başlangıç semptomları olarak olguların çoğunda davranış değişiklikleri ve myokloni saptandı. Ortalama başlangıç yaşı 19 bulundu. Oral isoprinosin uygulanan hastalardan biri fulminan klinik seyirle ölmüş, üçü yatağa bağımlı hale gelmiş; iki hastada ise remisyona gözlenmiştir. Kombinasyon tedavisi uygulanan beş hastadan biri sekiz ayda ölmüş, üçü destekle yürüyebilir durumda kalmış ve bir hasta remisyona girmiştir.

**Sonuç:** Subakut sklerozan panensefalitin ileri yaşlarda seyrek de olsa görülebileceği ve atipik klinik tablolarla kendini gösterebileceği göz önüne alınmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Subakut sklerozan panensefalit, başlangıç yaşı, elektroensefalografi, magnetik rezonans görüntüleme, interferon-alfa, inosine pranobex.

**Objectives:** To evaluate subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) with regard to clinical and laboratory features, treatment, and prognosis.

**Patients and Methods:** Between 1985 and 1998, 12 patients (11 males, 1 female; mean age 21 years) were diagnosed as having SSPE on the basis of clinical features, EEG, and serum and cerebrospinal fluid antibody titers to measles virus. All patients, but one underwent cranial MRI examination. Treatment included oral isoprinosine alone (n=6) or in combination with intraventricular alpha interferon (n=5). Clinical course was defined with respect to the manifestations at the onset and follow-up, which ranged between 3-13 years.

**Results:** Initially, most of the patients presented with behavioral changes and myoclonus. Mean age of disease onset was 19 years. Of those receiving isoprinosine alone, one patient died during a fulminant clinical course, three patients became bedridden, and two patients exhibited a remission. Of five patients on combination therapy, one patient died in the eighth month, three patients were able to walk with aid, and one patient achieved remission.

**Conclusion:** It should be borne in mind that, though rare, subacute sclerosing panencephalitis may be encountered at older ages, with atypical clinical symptoms.

**Key Words:** Subacute sclerosing panencephalitis, age of onset, electroencephalography, magnetic resonance imaging, interferon-alpha, inosine pranobex.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nöroloji Anabilim Dalı, (Gökçil) Doç. Dr., (Demirkaya, Eroğlu, Özdağ) Yrd. Doç. Dr., (Vural) Prof. Dr.

*İletişim adresi:* Doç. Dr. Zeki Gökçil, GATA Nöroloji Anabilim Dalı 06018 Etilik, Ankara.  
Tel: 0312-321 04 91 Fax: 0312 321 77 78 e-posta: zgokcil@obs.gata.edu.tr

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), santral sinir sisteminin kızamık virüs enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan, genellikle subakut veya kronik progresif seyirli bir hastalıdır. Semptomlar sıklıkla çocukluk-adolesan çağlarda ortaya çıkar; hastalık belirtilerin ortaya çıkışından sonraki 1-3 yıl içinde progresyon gösterir ve ölümle sonuçlanır. Olguların %10 kadarında hızlı ölümcül seyir, %5-20'sinde ise 7-10 yıl sürebilen remisyon ve nadir olarak da kısmi iyileşme bildirilmiştir.<sup>[1-6]</sup> Bu çalışmada, kliniğimizde izlem süreleri 3-13 yıl olan SSPE'li 12 olgunun klinik ve laboratuvar bulguları ile tedavi ve prognozları sunulmuştur.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya GATA Nöroloji Anabilim Dalı'nda 1985-1998 yılları arasında SSPE tanısı konan yaşları 18-22 (ort. 21) arasında değişen, toplam 12 hasta (11 erkek, 1 kadın) alındı. Tanılar, klinik bulgular ve EEG sonuçları, serum ve BOS kızamık antikor titrasyonları değerlendirilerek kondu. Tüm olgularda EEG kayıtları, diazem verilmeden önce ve intravenöz 10 mg diazem verilerek 16 kanallı EEG cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Biri hariç tüm hastalarda kranial MRI incelemesi yapıldı. İzleme sırasında klinik tabloları değişen hastalarda MRI incelemesi tekrarlandı. Tanısı 1985 yılında konan bir hastaya kortikosteroid-antiepileptik tedavisi uygulanırken, altı hastaya sadece 50 mg/kg/gün dozlarında intermittan oral isoprinosin verildi. Beş hastaya ise Ommaya rezervuarı takılarak 500.000-1.000.000 ünite/m<sup>2</sup>/gün arasında değişen, tolere edilebilen dozlarda haftada üç veya beş gün şeklinde, altı hafta süreyle intraventriküler alfa interferon ve 50 mg/kg/gün dozlarında intermitan oral isoprinosin uygulandı. Bazı olgularda (alfa interferon tedavisi 2-4 aylık aralıklarla tekrarlandı. Kısa sürede fulminan klinik seyirle ölen iki olgu dışında, tüm olgular düzenli aralıklarla izlendi. Hastalar başlangıçta ve takip sırasında bulgularına göre aşağıdaki klinik dönemlere ayrıldı.<sup>[1,7,8]</sup>

- Dönem 1 : Davranış değişiklikleri, günlük aktiviteleri yapamama.
- Dönem 2a : Özellikle myoklonik jerklerle karakterize istem dışı hareketler, bağımsız yürüyebilme.
- Dönem 2b : Sık düşme, destekle yürüyebilme.
- Dönem 2c : Yatağa bağımlı.
- Dönem 3a : Spontan ya da uyarana karşı amaçsız cevaplar.

- Dönem 3b : Vejetatif durum.
- Dönem 3c : Derin koma ve ölüm.
- Dönem 4a : Hafif düzelme.
- Dönem 4b : Belirgin düzelme.
- Dönem 5 : Relaps.

### BULGULAR

Çalışmaya alınan olgularda kızamık öyküsü, hastalığın başlangıç yaşı, klinik başlangıç semptomları, EEG bulguları, serum ve BOS kızamık virüs antikor titrasyonları, kranial MRI bulguları ile uygulanan tedavi ve prognoz Tablo 1'de gösterilmiştir. Toplam 12 olguda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 19 bulunmuştur. İki olgu hızlı klinik seyirle ikinci ve sekizinci aylarda ölmüş, diğer olgular 3-13 yıl arasında değişen sürelerde düzenli aralıklarla izlenmiştir.

### TARTIŞMA

Subakut sklerozan panensefalit, kızamık virüsünün santral sinir sisteminde oluşturduğu dejeneratif, progressif bir enfeksiyondur. Et-yopatogenezden sorumlu kızamık virüsünün matrix (M) proteininin defektif olduğu gösterilmiştir. İnsidansı 0.5-1/1.000.000 olan hastalık, kızamık aşısının düzenli uygulanabildiği ülkelerde daha nadirdir. Görülme sıklığı erkeklerde kızlara göre 2-3/1'dür. İlk semptomlar, enfeksiyonun geçirilmesinden 8-10 yıl sonra; kızlarda genellikle 5-18, erkeklerde 4-24 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. İlk bulguların daha ileri yaşlarda görülmesi nadirdir; 18 yaş sonrası görülme insidansı dünyada %1-1.75, ülkemizde %2.6'dır.<sup>[1,5,9,10]</sup> Subakut sklerozan panensefalitte tanı koymayı sağlayan özellikler, klinik bulguların yanı sıra BOS ve serumda kızamık antikor titrasyonlarının yüksek bulunması ve EEG'de tipik periyodik jeneralize yavaş dalga deşarjlarının görülmesi; biyopsi/otopside histopatolojik olarak astrosit proliferasyonu, eozinofilik inklüzyon cisimciklerinin ve nadir de olsa kızamık virüs partiküllerinin gösterilmesidir.

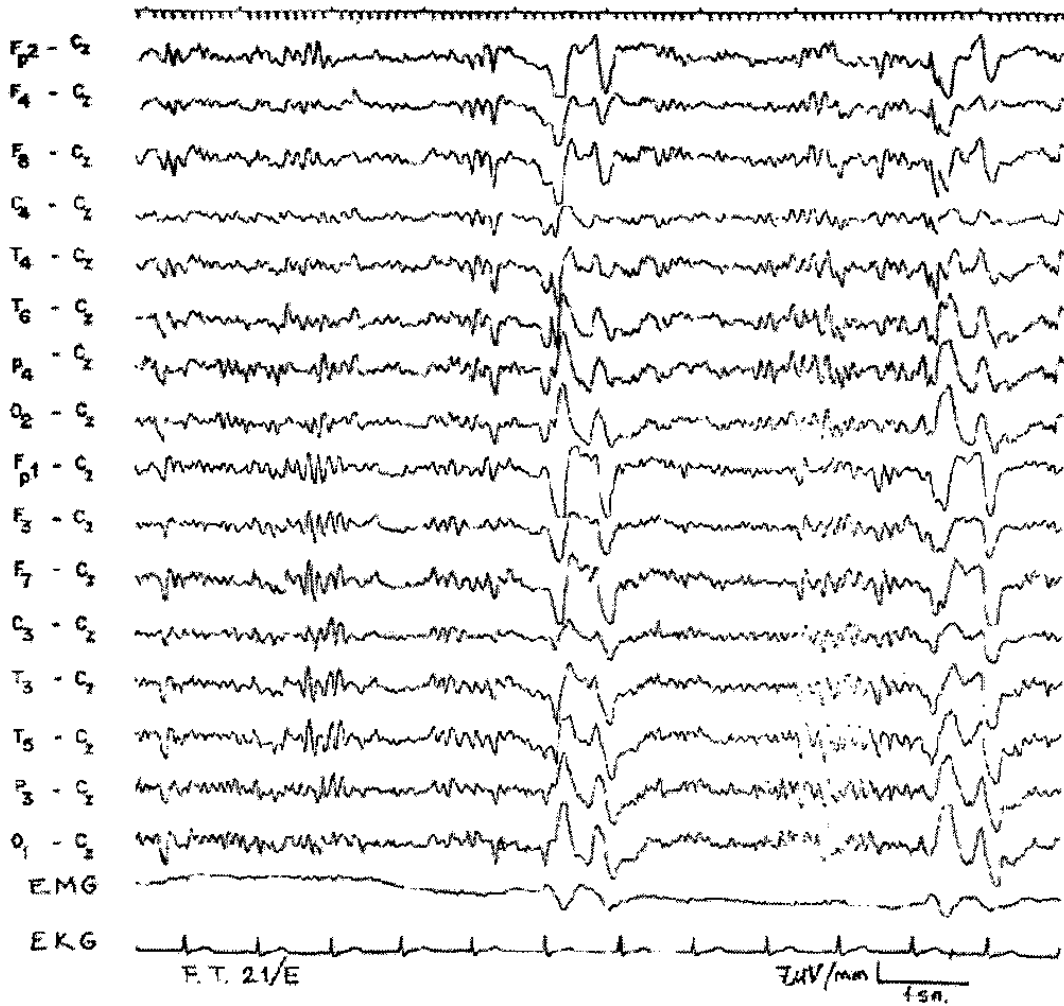
Hastaların yaklaşık %85'inde geçirilmiş kızamık öyküsü bulunmaktadır. Bu enfeksiyonun hastaların büyük bir bölümünde çocukluk çağında, sıklıkla da iki yaş öncesi geçirildiği bildirilmiştir.<sup>[5,11]</sup> Çalışmamızda, 11 hastada geçirilmiş kızamık öyküsü vardı; bir hastada ise kızamık enfeksiyonuna ait kesin bilgi alınamamıştır.

Subakut sklerozan panensefalitte başlangıç semptomları genellikle davranış değişiklikleri ve myoklonik jerkler şeklinde ortaya çıkar; ilk

**TABLO 1**  
**SSPE'li Olguların Özellikleri**

Olgu no	Başlangıç Yaşı, Cinsiyeti	Kızamık öyküsü	Başlangıç semptomları	EEG Bulguları			Kızamık antikorları			MRI bulguları	Tedavi	Prognoz
				PYDD	PDKYDD	NSEB	Serum	BOS	OKB			
1	20 E	+	Davranış değişikliği	+			+	+	?	Yaygın kortikal atrofi	Kortikosteroid+ antiepileptik	13 yıl (yatağa bağımlı)
2	22 E	+	Ataksi, dizarti, myokloni	+			+	+	?	Sol nukleus lentiformis ve kaudatus'da multipl hiperintens lezyonlar	Isoprinosin	5 yıl (yatağa bağımlı)
3	14 E	+	Myokloni	+		+	+	+	?	Periventriküler multipl hiperintens lezyon	Isoprinosin	7 yıl (mobil, remisyon)
4	14 E	+	Myokloni		+	+	+	+	+	Periventriküler, frontal, biokspital hiperintens lezyonlar	Isoprinosin	5 yıl (mobil, remisyon)
5	21 E	+	Hemianopi, davranış değişikliği, myokloni	+			+	+	+	Multipl (biokspital) hiperintens lezyonlar	Isoprinosin	2 ay (ölü)
6	18 E	-	Ataksi, davranış değişikliği, myokloni	+			+	+	+	Minimal kortikal atrofi	Isoprinosin	4 yıl (yatağa bağımlı)
7	21 E	+	Ataksi, davranış değişikliği, vizüel halüsinasyon	+			+	-	+	Multipl hiperintens lezyon	Isoprinosin	4 yıl (yatağa bağımlı)
8	21 E	+	Davranış değişikliği, myokloni	+			+	+	+	Yapılamadı	Isoprinosin+ a-interferon	3 yıl (destekle yüreyebiliyor)
9	20 E	+	Davranış değişikliği, myokloni	+			+	+	?	Sol nukleus lentiformis ve biokspital hiperintens lezyonlar	Isoprinosin a-interferon	3 yıl (destekle yüreyebiliyor)
10	18 E	+	Davranış değişikliği, myokloni		+	+	+	+	?	Periventriküler, kaudat multipl hiperintens lezyonlar	Isoprinosin a-interferon	4 yıl (mobil, remisyon)
11	22 E	+	Davranış değişikliği, myokloni		+	+	+	+	+	Periventriküler multipl hiperintens lezyon	Isoprinosin a-interferon	4 yıl (destekle yüreyebiliyor)
12	15 K	+	Davranış değişikliği, myokloni	+		+	+	+	+	Periventriküler multipl hiperintens lezyon	Isoprinosin a-interferon	8 ay (ölü)

PYYD: Periyodik yavaş dalga deşarjları; PDKYDD: Periyodik diken, keskin, yavaş dalga deşarjları; NSEB: Nonspesifik EEG bulguları; OKB: Oligoklonal band; ? : Bakılmadı.



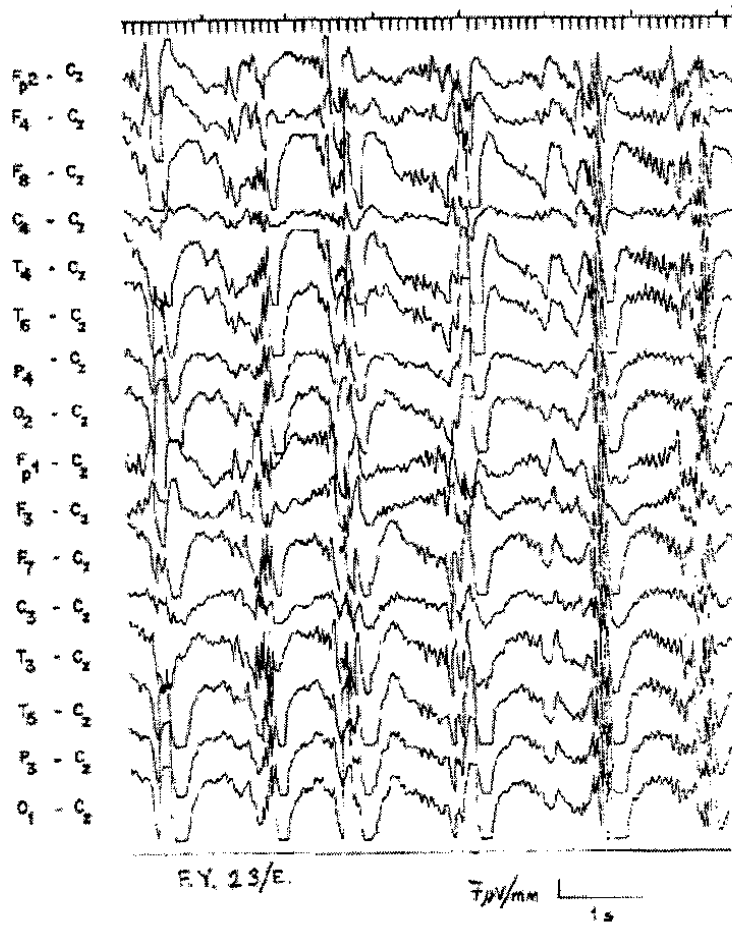
ŞEKİL 1

EEG trasesinde SSPE'ye özgü periyodik yavaş dalga paroksizmleri (Olgu 6).

semptom olarak myoklonik jerklerin görülme oranı yaklaşık %40-60'dır. Mental gerilik, okulda başarısızlık ya da günlük aktiviteleri yapamama ve görme bozuklukları da başlangıç bulguları arasındadır.<sup>[1,3,6,12,13]</sup> Başlangıç semptomları görme bozukluğu olan hastaların yaklaşık yarısında hızlı progresyon ve ölümcül seyir bildirilmektedir.<sup>[4,14-16]</sup> Fulminan klinik seyir gösteren bir hastamızda ilk semptomlar arasında homonim hemianopi saptandı.

Subakut sklerozan panensefalitli hastaların büyük çoğunluğunda EEG bulguları karakteristiktir. Bilateral, genellikle senkron ve simetriktir; iki veya daha çok delta dalgasından oluşur; stereotipi gösterir; genellikle 400-500  $\mu$ V amplitüdü, oldukça düzenli tekrarlayan periyodik deşarjlar şeklindedir.<sup>[17,18]</sup> Bazı hastalarda karakteristik EEG bulgularının uyanıklıkta görülmeyip, uykuda ya da diazepam enjeksiyonundan sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu karakteristik bulgular dışında atipik EEG bulguları gösteren ol-

gular da bildirilmiştir. Periyodik komplekslerde asimetri, frontal bölgelerde keskin, keskin ve yavaş dalga kompleksleri, fokal keskin ya da diken dalga aktivitesi, diken dalga paroksizmleri şeklinde EEG bulguları saptanmıştır.<sup>[18-21]</sup> Periyodik komplekslerin hastalığın süresi ile ilişkili olarak kaybolduğu gözlenen olguların yanı sıra terminal döneme kadar kaybolmadığı, hatta sıklığının arttığı olgular da bildirilmiştir.<sup>[13,22]</sup> Periyodik deşarjların kayboluşu kesin açıklanamamakta ise de hastalığın seyri sırasında vücut ısısındaki artışa bağlanmaktadır. Ancak bu teori oldukça spekülatif görünmektedir; çünkü hastalığın erken, ateşsiz dönemlerinde periyodik komplekslerin olmadığı birçok hasta bildirilmiştir.<sup>[13,15]</sup> Olgularımızın EEG bulgularında, yedi olguda başlangıçta periyodik yavaş dalga deşarjları (Şekil 1), iki olguda periyodik dikenkeskin yavaş dalga kompleksleri (Şekil 2) izlenmiş; iki olguda erken dönemde nonspesifik bulgular, tekrarlanan EEG traselerinde SSPE'ye öz-



ŞEKİL 2

EEG trasesinde sık periyodik diken-yavaş dalga deşarjları (Olgu 10).

gü deşarjlar ortaya çıkmıştır. Bir olguda ise diazem öncesinde nonspesifik bulgular gözlenmiş, İV diazem sonrasında ise periyodik keskin-yavaş dalga paroksizmleri saptanmıştır. Tedavi edilen hastaların üçünde klinik düzelme ile birlikte EEG'de periyodik deşarjlar kaybolmuştur.

Subakut sklerozan panensefalitte T2 ağırlıklı MRI incelemelerinde, özellikle bazal gangliyonlarda hiperintens sinyal karakterine sahip lezyonların görülmesi oldukça sıktır. Bunun dışında beyin sapı, korpus kallozum, periventriküler beyaz cevher ve kortekste fokal lezyonlara rastlanmaktadır.<sup>[8,23]</sup> Hastalığın geç dönemlerinde klinik progresyonla uyumlu olarak atrofik değişiklikler izlenmektedir.<sup>[24]</sup> Ancak remisyona giren olgularda MRI bulguları klinik düzelme ile korelasyon göstermemektedir. Magnetik rezonans görüntülemeye başvurulmuş 11 olgumuzun, minimal kortikal atrofi saptanan biri dışında, tümünde multipl hiperintens lezyonlar izlendi. Bazal gangliyonlar ve periventriküler lokalizasyonun sıklığı dikkati çekti.

Subakut sklerozan panensefalitli olgularda prognoz, fulminan seyirli olgular dışında, ortalama 1-3 yıldır. Literatürde akut fulminan seyirle ölen yaklaşık 20 olgu bildirilmiştir.<sup>[15]</sup> Hastalık genelde progresif klinik gidişe sahip olsa da, klinik seyir değişken olup bazı olgularda daha uzun yaşam süresi ve nadiren spontan remisyon olabilmektedir.<sup>[3,6,22,25]</sup> Remisyon ve relapsların patofizyolojisi bilinmemektedir. Bilinen spesifik bir tedavi yoktur; geçmişte uygulanan steroid tedavisinden yarar görülmemiş, ancak antiviral ve immunomodülatör ajanların etkilerinden söz edilmiştir. Son yıllarda özellikle intraventriküler alfa interferon ve oral isoprinosin kombinasyonunun remisyon ve yaşam süresini uzatmada yararlı olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır.<sup>[13,26-28]</sup> Oral isoprinosin uygulanan altı olgumuzdan biri fulminan klinik seyirle ölmüş, üçü yatağa bağımlı hale gelmiş; diğer iki hasta ise remisyona girmiştir. Oral isoprinosin ile intraventriküler alfa interferon kombinasyonu uygulanan beş hastadan biri sekiz ayda ölmüş, üçü

destekle yürüyebilir durumda kalmış ve bir olgumuz ise remisyona girmiştir. Hastalığın klinik gidişinde spontan geçici düzelmeler ve platolar olabildiğinden, olgu sayımız tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi açısından yeterli değildir.

Sonuç olarak, SSPE'nin ileri yaşlarda seyrek de olsa görülebileceği ve atipik klinik tablolarla karşımıza çıkabileceği ve hastalığın dönemine göre değişiklik gösterebileceği göz önüne alınmalıdır. Tedavide etkili olabilecek seçenekleri belirlemek için daha geniş seriler ve uzun süreli takip gereklidir.

### KAYNAKLAR

1. Risk WS, Haddad FS. The variable natural history of subacute sclerosing panencephalitis: a study of 118 cases from the Middle East. *Arch Neurol* 1979;36:610-4.
2. Sussman J, Compston DA. Subacute sclerosing panencephalitis in Wales. *Q J Med* 1994;87:23-34.
3. Yaqub BA. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): early diagnosis, prognostic factors and natural history. *J Neurol Sci* 1996;139:227-34.
4. Gilden DH, Rörke LB, Tanaka R. Acute SSPE. *Arch Neurol* 1975;32:644-6.
5. Yalaz K, Anlar B, Renda Y, et al. Subacute sclerosing panencephalitis in Turkey: epidemiological features. *J Trop Pediatr* 1988;34:301-5.
6. Panitch HS, Gomez-Plascencia J, Norris FH, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: remission after treatment with intraventricular interferon. *Neurology* 1986;36:562-6.
7. Callebaut DP, Cras P, Martin JJ. Prolonged and atypical course in some cases of subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Neurol Belg* 1997;97:39-44.
8. Anlar B, Saatçi I, Köse G, Yalaz K. MRI findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1996;47:1278-83.
9. Tan E, Namer IJ, Ciğer A, et al. The prognosis of subacute sclerosing panencephalitis in adults. Report of 8 cases and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1991;93:205-9.
10. Singer C, Lang AE, Suchowersky O. Adult-onset subacute sclerosing panencephalitis: case reports and review of the literature. *Mov Disord* 1997;12:342-53.
11. Modlin JF, Jabbour JT, Witte JJ, Halsey NA. Epidemiologic studies of measles, measles vaccine, and subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatrics* 1977;59:505-12.
12. Takayama S, Iwasaki Y, Yamanouchi H, et al. Characteristic clinical features in a case of fulminant subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 1994;16:132-5.
13. Wulff CH. Subacute sclerosing panencephalitis: serial electroencephalographic studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:418-21.
14. Gardner-Thorpe C, Kocen RS. Subacute sclerosing panencephalitis presenting as transient homonymous hemianopia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:186-7.
15. Gökçil Z, Odabaşı Z, Aksu A, et al. Acute fulminant SSPE: clinical and EEG features. *Clin Electroencephalogr* 1998;29:43-8.
16. Wirguin I, Steiner I, Kidron D, et al. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis in association with pregnancy. *Arch Neurol* 1988;45:1324-5.
17. Markand ON, Panszi JG. The electroencephalogram in subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol* 1975;32:719-26.
18. Doğulu ÇF, Ciğer A, Saygı S, et al. Atypical EEG findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Electroencephalogr* 1995;26:193-9.
19. Martinovic Z. Periodic generalized bursts of fast waves in subacute sclerosing panencephalitis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;63:236-8.
20. Saygı S, Bolay H, Elibol B, et al. Partial myoclonus due to SSPE. *Epilepsia* 1995;36(Suppl. 4):117.
21. Sharp GB, Laney SM, Westmoreland BF, Groover RV. Atypical electroencephalographic pattern in a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;78:311-3.
22. Barraclough CR. Long-term survival of a case of subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:457-8.
23. Woodward KG, Weinberg PE, Lipton HL. Basal ganglia involvement in subacute sclerosing panencephalitis: CT and MR demonstration. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:489-91.
24. Tuncay R, Akman-Demir G, Gökyiğit A, et al. MRI in subacute sclerosing panencephalitis. *Neuroradiology* 1996;38:636-40.
25. Risk WS, Haddad FS, Chemali R. Substantial spontaneous long-term improvement in subacute sclerosing panencephalitis. Six cases from the Middle East and a review of the literature. *Arch Neurol* 1978;35:494-502.
26. Anlar B, Yalaz K, Öktem F, Köse G. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular alpha-interferon. *Neurology* 1997;48:526-8.
27. Fayad MN, Yamout BI, Mroueh S. Alpha-interferon in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol* 1997;12:486-8.
28. Cianchetti C, Marrosu MG, Muntoni F, et al. Intraventricular alpha-interferon in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1998;50:315-6.