

Konjenital kızamık enfeksiyonu: 14 aylık subakut sklerozan panensefalit vakası

Burak Tatlı¹, Kutluhan Yılmaz², Nur Aydın³, Mine Çalışkan⁴, Meral Özmen⁴

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Yardımcı Doçenti, ³Pediyatri Doçenti, ⁴Pediyatri Profesörü,

SUMMARY: Tatlı B, Yılmaz K, Aydın N, Çalışkan M, Özmen M. (Department of Pediatrics, İstanbul University, İstanbul Medical Faculty, İstanbul, Turkey). A case of SSPE at 14 months of age, as a consequence of congenital measles virus infection: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 287-290.

Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) is a rare slowly progressive disease of the central nervous system in children and young adults. The disease has a gradual progressive course leading to death within one to three years. Most patients have a history of natural measles infection before two years of age. We report a case of SSPE at 14 months of age who had been treated with standard immunoglobulin as a consequence of congenital measles virus infection.

Key words: subacute sclerosing panencephalitis, congenital measles, immunoglobulin.

ÖZET: Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) başlangıç yaşı çocukluk çağı veya erken yetişkin dönemde olan kötü prognozlu bir yavaş virus enfeksiyonudur. SSPE 1-3 yıl içinde ölümlerle sonuçlanan ilerleyici bir hastalıktır. Hastaların çok büyük bir bölümünde iki yaşından önce kızamık hastalığı geçirme öyküsü vardır. Kızamık geçiren anneden, döküntünün ikinci gününde doğan, postnatal altıncı saatte immünglobülin yapılmasına rağmen, 14 ayında SSPE tanısı alan bir vaka sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: subakut sklerozan panensefalit, konjenital kızamık, immünglobülin.

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), kızamık enfeksiyonunu izleyen 1-10 yıllık latent dönem sonunda ortaya çıkan merkezi sinir sisteminin kronik bir enfeksiyonudur. Çeşitli etnik gruplarda görülme sıklığı farklı olsa da kızamık hastalığının endemik olduğu bölgelerde görülme sıklığı 1:100000 olarak tahmin edilmektedir¹. İlk bulgu ve belirtiler kızamık virusu ile karşılaştıktan yıllar sonra ortaya çıkar, ortalama 7-8 yaş en sık görüldüğü dönemdir. Ancak son yıllarda yapılan epidemiolojik çalışmalarda hastalığın ortaya çıkışının küçük yaşlara kaydığı belirtilmiştir². Davranış değişiklikleri, miyokloniler, görme bozuklukları, piramidal ve ekstrapiramidal bulgular hastalığın ilk bulgularındandır. Hastalık genellikle 1-3 yıl içinde ölümlerle sonlanır. Klasik klinik şekli dışında hızlı seyirli, atipik bulgularla başvuran hastalar bildirilmiştir^{3,4}. SSPE için önemli bir risk faktörü de bir yaşın altında kızamık hastalığının geçirilmesidir^{5,6}. Bu yazıda doğumdan çok kısa bir süre önce intrauterin kızamık virusu ile karşılaşan erken başlangıçlı bir SSPE vakası sunulmuştur.

Vaka Takdimi

On altı aylık erkek hasta başını tutamama, kasılma, çevre ile ilgisizlik yakınmaları ile getirildi. On dört aylık iken kısa süreli dalmaları, bir hafta kadar sonra baş düşmeleri başlamış olan hastanın 15 aylık iken çevre ile ilişkisinin azalmış olduğu, daha önce kullandığı kelimeleri söylememeye başladığı ve donuklaştığı ailesi tarafından fark edilmişti. Koplik lekeleri ve tipik deri döküntüsü ile kızamık tanısı konulan, daha önce kızamık aşısı ve doğal hastalık geçirme öyküsü olmayan anneden, döküntünün ikinci gününde, normal spontan doğum ile zamanında, 2800 gr ağırlığında doğduğu postnatal altıncı saatte intramusküler olarak 0.25 ml/kg standart immünglobülin yapıldığı öğrenildi. Doğum sonrası ve yenidoğan döneminde sorun tanımlamıyordu. Annesi ile babası arasında birinci derece akrabalık olan hastanın annesinin iki yıl önce, sekiz aylık ölü doğum öyküsü vardı. İki aylıkken başını tuttuğu, yedi aylıkken desteksiz oturduğu, sekiz aylıkken ilk dişini çıkardığı, 12 aylıkken yürümeye ve 13 aylıkken tek kelime düzeyinde konuşmaya başladığı; tüm

rutin aşıları (kızamık aşısı dahil) yaşına uygun zamanlarda yapıldığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde ağırlığı 9650 gr (25-50. persentil), boyu 76 cm (90-97. persentil), baş çevresi 48.5 cm (90-97. persentil) idi. Bilinç açık, kısa süreli göz teması kuruyordu, baş kontrolü yoktu, trunkal hipotonisite vardı, derin tendon refleksleri bilateral eşit ve normoaktif, patolojik refleks alınmadı, göz dibi normaldi, miyokloni gözlenmedi. Diğer sistem bulgularında özellik saptanmadı.

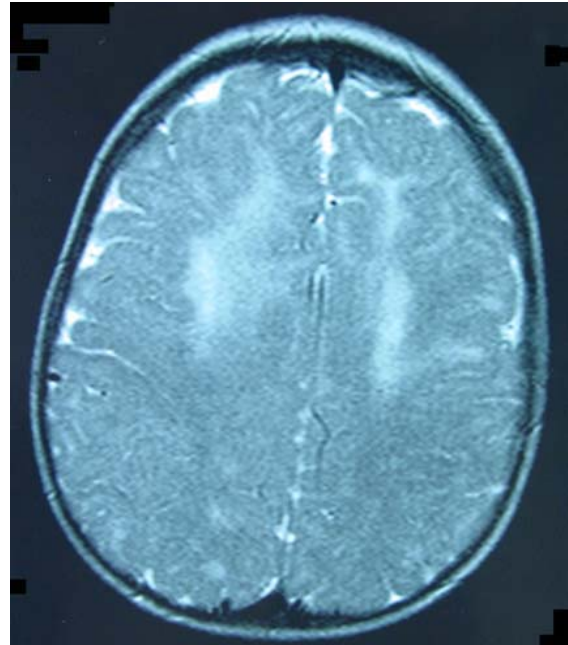
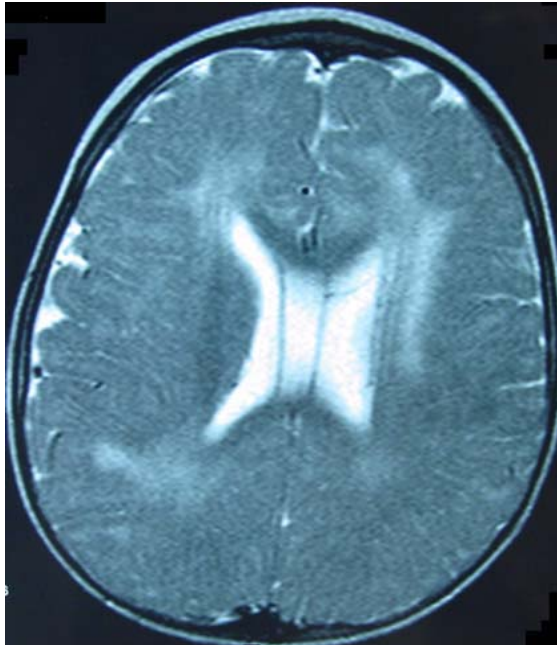
On altı aylıkken kazanılmış becerilerin kaybı ve nöbet öyküsü ile başvuran hastada öncelikli olarak nörodejeneratif hastalıklar ve epileptik ensefalopatiler ayırıcı tanıda düşünülerek bu yönden incelenmeleri planlandı. Rutin kan sayımı, biyokimyasal incelemeleri normal sınırlarda bulunan hastanın; serum amonyak, laktat, kan-ıdrar amino asitleri ve idrarda organik asit analizi normaldi. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) supratentoriyal alanda her iki serebral hemisfer subkortikal ve derin ak maddede özellikle frontallerde belirgin ve birleşme eğiliminde, T1 ağırlıklı kesitlerde izointens, proton ve T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens sinyaller gösteren ak madde lezyonları bulundu. Kontrast madde sonrası kontrast tutulumu gözlenmedi (Şekil 1).

EEG'de diazepam ile baskılanmayan periyodik jeneralize yüksek voltajlı yavaş ve keskin dalga paroksizmalar görüldü. SSPE düşündürülen bu bulgular sonrasında hastaya ponksiyon lomber yapıldı. Beyin-omurilik sıvısının (BOS) biyokimyasal ve mikrobiyolojik incelemeleri normal bulunurken kızamık antikorunun intratekal sentezinin gösteren indeksin anlamlı yüksekliği saptandı (Tablo I).

Tablo I. Hastanın serolojik verileri

	Serum	BOS
Kızamık Ig M (IU/ml)	Negatif	Negatif
Kızamık Ig G (IU/ml)	63.55	30.63
Total Ig G (mg/dl)	1010	15.1
Sentez indeksi [(BOS kızamık IgG / BOS total IgG) / (serum kızamık IgG / serum total IgG)]		33.6

Postnatal öykü, klinik bulgular, kranial MRG, EEG, BOS ve serum kızamık antikor titreleri gözönüne alınarak hastaya SSPE tanısı konuldu ve oral isoprinosine (100 mg/kg/gün) ve intramusküler β -interferon-1a (3 milyon ünite, haftada iki kez) tedavisi başlandı⁷. Üç aydır poliklinik kontrolleri ile izlenmekte olan hastada nörolojik bulgularında değişiklik gözlenmedi.



Şekil 1. Kranial MRG'de T2 ağırlıklı aksiyal kesitlerde her iki hemisferde supratentoriyal alanda özellikle frontal bölgelerde belirgin subkortikal ve derin ak maddede de hiperintens sinyaller.

Tartışma

SSPE'ye ait semptomlar genellikle kızamık enfeksiyonundan 1-10 yıl sonra ortaya çıkmakla birlikte en erken dört aylık ve en geç 52 yaşında vakalar bildirilmiştir^{8,9}. Zwiauer ve arkadaşları⁸ yenidoğanlarda perinatal ve erken postnatal dönemde geçirilen kızamık enfeksiyonunun, klasik hastalığın gidişinin tersine oldukça kısa kuluçka döneminin ardından hızla ilerleyici klinik gidişe neden olduğunu bildirmişlerdir.

SSPE patogeneziye yönelik çeşitli teoriler vardır. Erken çocukluk döneminde, immün sistemin olgunlaşmasının tamamlanmadığı dönemde geçirilen kızamık enfeksiyonunda, bazen immün sistemin virusu tam olarak ortadan kaldıramadığı ve virusun kronikleşmesine neden olduğu düşünülmektedir⁸⁻¹⁰. SSPE özellikle gebelikte, değişen hormonal ve immün sistemle ilişkili olarak geç dönem vakaları olarak görülebildiği gibi, maternal SSPE'ye bağlı çok sayıda düşük vakası bildirilmiştir¹¹.

SSPE tanısı için BOS'da yüksek titrede kızamık antikorlarının bulunması yeterli kabul edilmektedir. Bunun yanında kızamık antikor titresinin serumda 1:256'dan ve BOS'da 1:4'den yüksek olması, kızamık enfeksiyonuna karşı intratekal antikor sentezlendiğinin bir göstergesi olan antikor sentez indeksinin [(BOS kızamık IgG/BOS total IgG) / (serum kızamık IgG/serum total IgG)] 10'dan büyük bulunması SSPE için tanısaldır^{12,13}. SSPE'nin bilinen kesin bir tedavisi olmamakla birlikte bazı antiviral ve immünomodülatör ilaçlar tek tek veya çeşitli kombinasyonlarda kullanılmaktadır¹⁴⁻¹⁶. Hastamızda tanı sonrası oral isoprinosine ve intramusküler β -interferon-1a başlanılmıştır⁸. Üç ay sonunda bulgulara değişiklik olmamıştır.

Konjenital kızamık hastalığında bebekte döküntüler doğumda görülebildiği gibi on günlük bir sürede de ortaya çıkabilmektedir. Bazen anneden plasenta yolu ile replikasyona ihtiyaç göstermeyen, hastalık yapabilecek miktarda kızamık virusu geçebilmekte ve anne ile çocukta eş zamanlı hastalığa neden olabilmektedir¹⁴⁻¹⁶. Perinatal dönemde kızamık virusu ile karşılaşan hastamıza doğru zamanda ve uygun miktarda standart immünglobülin verilmesine karşın, Endo ve arkadaşlarının¹⁷ yaptığı çalışmada olduğu gibi standart immünglobülinin yetersiz kalmış olabileceği veya kızamık hastalığını subklinik geçirdiği, immün sistemin bu dönemdeki yetersizliği nedeni ile

virusun kronik döneme geçtiği veya kısa bir kuluçka dönemi sonrası 14 aylık iken hızla ilerleyen klinik bulguların ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hastamızda yenidoğan döneminde ve dokuz aylıkken kızamık aşısı öncesi de kızamık antikor düzeyine bakılmamıştır. Uygun zamanda immünglobülin verilmesine rağmen subklinik veya klinik olarak kızamık hastalığının görülebildiği, subklinik kızamık hastalığının da, SSPE için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir¹⁰. SSPE ile kızamık aşı suşu arasında kesin bir ilişki bulunmamakla birlikte, aşılamanın yaygın olduğu toplumlarda SSPE görülme sıklığında belirgin azalma saptanması, sokak suşunun hastalıkta primer rol oynadığını düşündürmektedir. Ancak bunun yanında kızamık aşısı yapılmış vakalarda da seyrek de olsa SSPE görülmektedir. Bu durum aşının uygun şartlarda korunmadığı ve doz yetersizliğine bağlı koruyucu titrelerde antikor yanıtı oluşturmadığı, hastaların aşı öncesi veya uygun olmayan aşılama sonrası hastalığı subklinik geçirmesine bağlanmıştır¹⁸.

SSPE, endemik olduğu bölgelerde, kognitif fonksiyonlarda bozulma ve miyokloniler ile getirilen, erken çocukluk döneminde kızamık ile temas öyküsü olan çocuklarda, ayırıcı tanıda öncelikle düşünülmelidir¹⁵. Ayrıca toplumda kızamık aşısının yaygınlaştırılarak tüm hedef kitleye ulaşılması, virusun dolaşımına engel olarak, gebelikte kızamık riskini ortadan kaldıracaktır.

Bir yaşından önce kızamık geçirilmesi SSPE için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çocukluk çağında kızamık aşısı olmuş, ancak hamilelik döneminde kızamık antikor titreleri düşen annelerin çocuklarında, ilk altı ayda kızamık geçirme ve SSPE için risk oluşturmaktadır. SSPE'ye yönelik bilinen etkin bir tedavi olmaması nedeni ile aşılama programlarının çocukluk çağı, adolesan ve yetişkin dönemde düzenli uygulanmasının önemi mutlak vurgulanmalıdır. Kadınların gebe kalmadan önce aralarında kızamığın da olduğu aşı ile korunabilir hastalıklar açısından serolojik olarak taranmaları ve immün olmadıkları enfeksiyonlara karşı aşılama ve aşı sonrası uygun bir dönemden sonra gebe kalmaları vakamızdaki gibi seyrek görülen hastalıkların toplumumuzdaki görülme sıklığını düşürmede önemli rolü olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Yalaz K, Anlar B, Renda Y, Aysun S, Topcu M, Özdirim E. Subacute sclerosing panencephalitis in Turkey: epidemiological features. *J Trop Pediatr* 1988; 34: 301-305.
2. Anlar B, Köse G, Gürer Y, Altunbaşak Ş, Haspolat S, Okan M. Changing epidemiological features of subacute sclerosing panencephalitis. *Infection* 2001; 29: 192-195.
3. Alexander M, Singh S, Gnanamuthu C, Chandi S, Korah IP. Subacute sclerosing panencephalitis: CT and MRI imaging in a rapidly progressive case. *Neurol India* 1999; 47: 304-307.
4. Gökçil Z, Odabaşı Z, Aksu A, Vural O, Yardım M. Acute fulminant SSPE. Clinical and EEG features. *Clin Electroencephalogr* 1998; 29: 43-48.
5. PeBenito R, Naqvi SH, Arca MM, et al. Fulminating subacute sclerosing panencephalitis: case report and literature review. *Clin Pediatr* 1997; 36: 149-154.
6. Schubert P. Atypischer Fall einer subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis. *Acta Neuropathol* 1966; 6: 93-97.
7. Anlar B, Yalaz K, Köse G, et al. Beta-interferon plus inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol* 1998; 13: 557-559.
8. Zwiauer K, Forstenpointner E, Popow-Kraupp T, Hauser E, Jellinger KA. Rapid progressive subacute sclerosing panencephalitis after perinatally acquired measles virus infection. *Lancet* 1995; 345: 1124.
9. Gascon GG. Subacute sclerosing panencephalitis. *Semin Pediatr Neurol* 1996; 3: 260-269.
10. Britt WJ. Slow viruses. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Disease* (4th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 1646-1665.
11. Wirguin I, Steiner I, Kidron D, et al. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis in association with pregnancy. *Arch Neurol* 1988; 45: 1324-1325.
12. Cruzado D, Masserey-Spicher V, Roux L, et al. Early onset and rapidly progressive subacute sclerosing panencephalitis after congenital measles infection. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 438-441.
13. Dyken PR. Subacute sclerosing panencephalitis. *Neurol Clin* 1985; 3: 179-195.
14. Anlar B, Yalaz K, Öktem F, Köse G. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular α -interferon. *Neurology* 1997; 48: 526-528.
15. Anlar B. Subacute sclerosing panencephalitis: diagnosis and drug treatment options. *CNS Drugs* 1997; 2: 111-120.
16. Remington JS, Klein JO. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (5th ed), Philadelphia: WB Saunders, 2001: 714.
17. Endo A, Izumi H, Miyashita M, et al. Current efficacy of postexposure prophylaxis against measles with immunoglobulin. *J Pediatr* 2001; 138: 926-928.
18. Manayani DJ, Abraham M, Gnanmuthu C, Solomon T, Alexander M, Sridharan G. SSPE - the continuing challenge: a study based on serological evidence from a tertiary care centre in India. *Indian J Med Microbiol* 2002; 20: 16-18.