



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Nöroloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

22 Eylül 2016 Perşembe

Yandal Ar. Gör. Uzm. Dr. Bahriye Karamanlar



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Nöroloji Bilim Dalı Olgu Sunumu

22 Eylül 2016 Perşembe

Yandal Ar. Gör. Uzm. Dr. Bahriye Karamanlar

- 16 yaşında kız hasta
- **Şikayet:** Zekasında ve kazanılmış davranışlarında gerileme olması nedeni ile dış merkezde takipli olduğu özel eğitim merkezi tarafından yönlendirilmiş.

Hikayesi:

- İlk kez 8 yaşında hareketlerinde yavaşlama, konuşmada yavaşlama, öğrenme yeteneğinde bozulma olduğu farkedilmiş.
- Zamanla ayakkabı bağlama, kıyafetlerini katlama gibi ince motor becerilerinde kayıp gelişmiş. Daha öncesinde okuma ve yazmayı öğrenmiş iken ilkokul 3. sınıfta bu yeteneklerini kaybetmeye başlamış.
- 9 yaşında iken dış merkezde çocuk psikiyatrisi tarafından değerlendirilerek özgül öğrenme güçlüğü ve hafif derecede zeka geriliği olduğu söylenmiş ve özel eğitim başlanmıştır.
- Özel eğitim almasına rağmen motor becerilerde, öğrenme yeteneğinde herhangi bir gelişme gözlenmemiş, hırçınlık, çevre ile uyumsuzluk, içe kapanma, anlamsız gülmsemeler ve mental gerilemede artış görülmüş.

Özgeçmiş

- **Prenatal:** Annenin 1. gebeliği. Gebeliği boyunca düzenli doktor kontrolü var. Takiplerinde bir patoloji saptanmamış. Gebelik sırasında sigara, alkol, madde kullanımı, radyasyon maruziyeti, idrar yolu enfeksiyonu, döküntülü veya ateşli hastalık geçirme öyküsü yok.
- **Natal:** 38 haftalık, C/S ile, 3100 g olarak doğmuş.
- **Postnatal:** Doğar doğmaz ağlamış. İkter, siyanoz, hipoglisemi öyküsü yok.

Özgeçmiş:

- Beslenme: 1 yıl süre ile anne sütü almış. 5. ayda ek gıdalara geçilmiş. D vit ve demir kullanmış.
- Büyüme-gelişme: Yaşı ile uyumlu.
- Aşılar: Aşıları tam
- Geçirdiği hastalıklar: 8 aylık iken kızamık enfeksiyonu geçirmiş, 2 yaşında kalça çıkığı operasyonu olmuş.

Soygeçmiş:

- Anne: 34 yaşında, SS.
- Baba: 38 yaşında, SS.
- Anne ve baba arasında 2. derece akrabalık mevcut
- 1. çocuk: Hastamız
- 2. çocuk: 11 yaş, K, SS.
- 3.çocuk: 22 aylık, E, SS

Fizik Muayene:

Vital bulgular:

- Ateş: 36.2 °C
- Tansiyon: 110/65 mm Hg
- Nabız: 106/dak
- SS: 20/dak

Antropometrik ölçümler:

- Boy: 160 cm (25-50p.)
- Ağırlık: 67,2 kg (50-75p.)

Fizik Muayene:

- **Genel durum:** İyi.
- **Cilt:** Turgor, tonus doğal. İkter, siyanoz, peteşi, purpura, ödem yok.
- **Baş boyun:** Saçlı deri doğal. Kafa yapısı simetrik. Boyunda kitle ve LAP yok.
- **Gözler:** Konjonktivalar ve skleralar doğal.
- **Kulak-burun- boğaz:** Bilateral kulak zarları doğal. Burun tıkanıklığı, akıntısı yok. Orofarenks ve tonsiller doğal
- **Kardiyovasküler:** S1 S2 doğal, S3 yok, üfürüm yok,
- **Solunum sistemi:** Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Solunum sesleri doğal, ral, ronküs ve ekspiryum uzunluğu yok.
- **Gastrointestinal sistem:** Batın normal bombelikte. Barsak sesleri normoaktif. Defans, rebound yok. Hepatomegali ve splenomegali yok. Traube alanı açık.
- **Genitoüriner sistem:** Haricen kız.

Fizik Muayene:

Nörolojik muayene:

- Bilinci açık
- Direkt-indirekt IR (+). Konverjans kusuru yok. Göz hareketleri her yöne serbest.
- Kranyal sinir muayenesi intakt, nistagmus yok,
- Derin tendon refleksleri normoaktif, aşıl klonusu yok, taban derisi refleksi bilateral fleksör yanıtı
- Kas gücü normal
- Kooperasyon kısıtlılığı nedeni ile serebellar testleri gerçekleştirilemedi

- WBC: 9.900/mm³
- ANS: 6.400/mm³
- HgB: 12.2 g/dL
- PLT: 439.000/mm³
- CRP: 1.07 mg/dl
- Sed.: 12 mm/saat
- B12 vit: 740 pg/ml
- fT4: 6,6 µg/dL
- fT3: 3.01 µg/dL
- TSH: 3.6 µg/dL

Kreatinin: 0.52 mg/dl

Üre: 15 mg/dl

AST: 25 U/L

ALT: 37 U/L

T. Protein: 7.9 g/dl

Albumin: 4.34 g/dl

Na: 138 mEq/L

K: 4.15 mEq/L

Ca: 10.3 mg/dL

Amonyak, laktat: Normal

- **Göz bakısı:** Hasta ile kooperasyon kurulamadığı için görme keskinlikleri değerlendirilemedi, göz dibi muayenesi ise normal olarak değerlendirildi.
- **KBB bakısı:** Patolojik bulguya rastlanmadı. Hasta ile kurulan iletişimde işitme sorunu olmadığı kanaatine varıldı, odiyometrik tetkik yapılamadığından kanaat doğrulanamadı.
- **WISC-R:** Ağır mental retardasyonla uyumlu

EEG:

- Uyanıklıkta zemin aktivitesi yaşına göre yavaş saptandı. Uyku dönemi sağlanamadı. Epileptiform anomali izlenmedi.
- Sonuç olarak, hafif dereceli yaygın organizasyon bozukluğu lehine yorumlandı.

Kranyal MR:

- Serebral sulkus ve fissürler hasta yaşı ile uyumsuz olarak belirginleşmiştir. Ventriküler sistem normalden geniş olarak izlenmektedir.
- Bilateral peritrigonal beyaz cevher alanlarında yamasal tarzda T2A da hiperintens, nöral parankimde patolojik sinyal artımları dikkati çekmektedir.
- Bilateral periventriküler beyaz cevherde bant gliosis ile uyumlu sinyal artımları mevcuttur.

Olağan dışı Bulgular:

- 8 yaşına kadar normal nörolojik gelişim varken sekiz yaşından sonra gelişen ve zamanla artan motor işlev kaybı ve zeka geriliği
- EEG'de yaygın organizasyon bozukluğu bulguları
- Kranyal MR bulguları

- ÖN TANI ???

BOS:

- Kızamık antikoru, IgG ELİSA (+)
- BOS/Serum spesifik IgG indeksi: 15,95 (N: <1,5)

Son durum:

- Hastaya SSPE tanısı konarak isoprinosine ve A vitamini tedavisi başlandı, tedavi başlangıcından 1 ay sonra kontrole çağırıldı.

Subakut Sklerozan Panensefalit

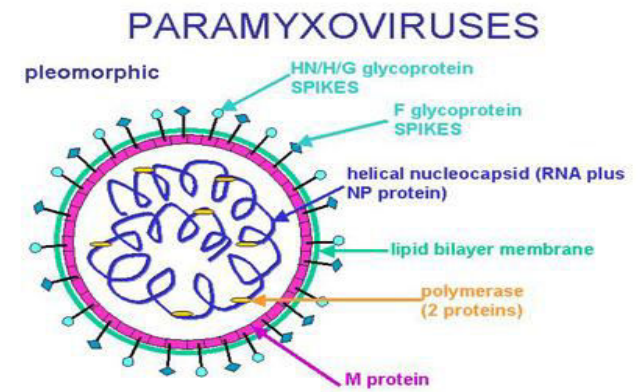
- Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE), defektif ya da mutasyona uğramış kızamık virüsünün neden olduğu santral sinir sisteminin yavaş virüs enfeksiyonlarından birisidir.
- Yaygın demiyelinizasyon ve inflamasyona bağlı olarak ilerleyici kötüleşmenin görüldüğü ölümcül bir hastalıktır.

Epidemiyoloji

- SSPE genel olarak bir çocukluk çağı hastalığıdır. Görülme yaşı ortalama 5-15 yaşlar arasındır ancak daha erken ve çok daha geç olgular da nadir de olsa bulunmaktadır.
- İki yaşın altında kızamık geçirenlerde görülme riski daha büyük yaşlara göre artmıştır.
- Kızamık enfeksiyonunda cinsiyete göre herhangi bir farklılık söz konusu olmamasına karşın, SSPE erkeklerde 3-4 kat daha fazla görülür.
- Kızamık enfeksiyonu sonrasında hastalığın ortaya çıkması için genellikle 5-10 yıllık bir latent dönem gerekir. Latent dönem ne kadar kısa sürerse hastalık o kadar hızlı seyrederek.

Patogenez

- Kızamık virüsü, paromiksovirüs ailesinden morbilivirüs alt grubuna ait zarflı bir RNA virüsüdür.
- SSPE'li hastaların beyin dokusunda '*real-time kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu*' (RT-PCR) ve immün floresan yöntemlerle kızamık virüsü gösterilmiştir.
- Beyne virüsün hangi yollarla ulaştığı tam olarak bilinmemekle birlikte, kızamık döküntüsü sırasında diğer endotel hücrelerinin enfekte olduğu dönemde beyin endotel hücrelerinin de enfekte olduğu, virüsün daha sonra beyinde yayıldığı öne sürülmektedir.



- Kızamık virüsü en az 6 temel proteini (P,L,N,M,H,F) kodlar.
- Bunlardan M proteini, virüsün konak hücrelerinden tomurcuklanmasında rol oynar.
- Özellikle M proteininde oluşan mutasyonların, konak hücreden tomurcuklanamayan viryona neden olduğu, hücre içinde bir dönem sessiz kalan virüsün konak içinde bağımsız bir organizma haline dönüşerek harabiyete yol açtığı ve bir süre sonra tekrar aktive olarak SSPE gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.

- Son dönemde yapılan çalışmalarda diğer proteinlerde de mutasyonlar gösterilmiş, sadece bu mutasyonların değil konağa özgül hücre yüzey reseptörlerinde ortaya çıkan sorunlar, genetik yatkınlık, beslenme durumu veya virüs konak etkileşimindeki sorunlar gibi başka bir takım etkenlerin de virüs patogeneğinde rol oynayabileceğine dair kanıtlar ileri sürülmüştür.
- Bu mutasyonlar sadece vahşi virüslerde gösterilmiştir ve SSPE'li hastaların beyin dokusundan şimdiye dek **hiç aşı virüsü izole edilmemiştir.**

- Kızamık enfeksiyonunu iki yaşın altında geçiren bireylerde SSPE'ye yatkınlık olmasının nedeni tam olarak açıklanamamıştır.
- Şimdiye dek SSPE'li hastalarda gösterilmiş bir immün sistem defekti olmamasına karşın erken bebeklikte geçirilen kızamık enfeksiyonu sırasında daha immatür olan immün sistemin kızamık virüsünü elimine etmekte yetersiz kaldığı ya da o dönemde bilinmeyen faktörlerle geçici bir immün baskılanmanın olabileceği yönünde tezler öne sürülmüştür.

Klinik Özellikler-Hastalık Evreleri

Evre 1: Genellikle ailenin ya da hastanın öğretmeninin fark ettiği okul başarısında düşme, içe kapanma, huzursuzluk, saldırganlık ya da sinirlilik gibi önceden var olmayan kişilik özelliklerinde değişiklikler saptanır. Çok belirgin bir nörolojik bozukluk kaydedilmez.

Bazen atipik başlangıç bulguları da olabilir. Hastalar koma ya da subakut komayla, optik atrofi, papilödem, koryoretinit, kortikal körlük veya kafa içi basınç artışı bulgularıyla SSPE'nin tipik klinik özellikleri olmaksızın başvurabilirler .

Evre 2: Tipik stereotipik miyoklonilerin gözlendiği evredir. Miyokloniler baş düşmeyle başlar, daha sonra tüm vücudu içine alır. Bu anlık istemsiz davranışlar sırasında hastada bilinç kaybı gözlenmez. Bilişsel işlevlerde kötüleşme devam eder.

Ek olarak jeneralize ya da fokal epileptik nöbetleri gözlenebilir.

Evre 3: Hastaların gaita ve idrar inkontinansının ortaya çıkabildiği, yatağa bağımlı halde olmaya başladıkları evredir.

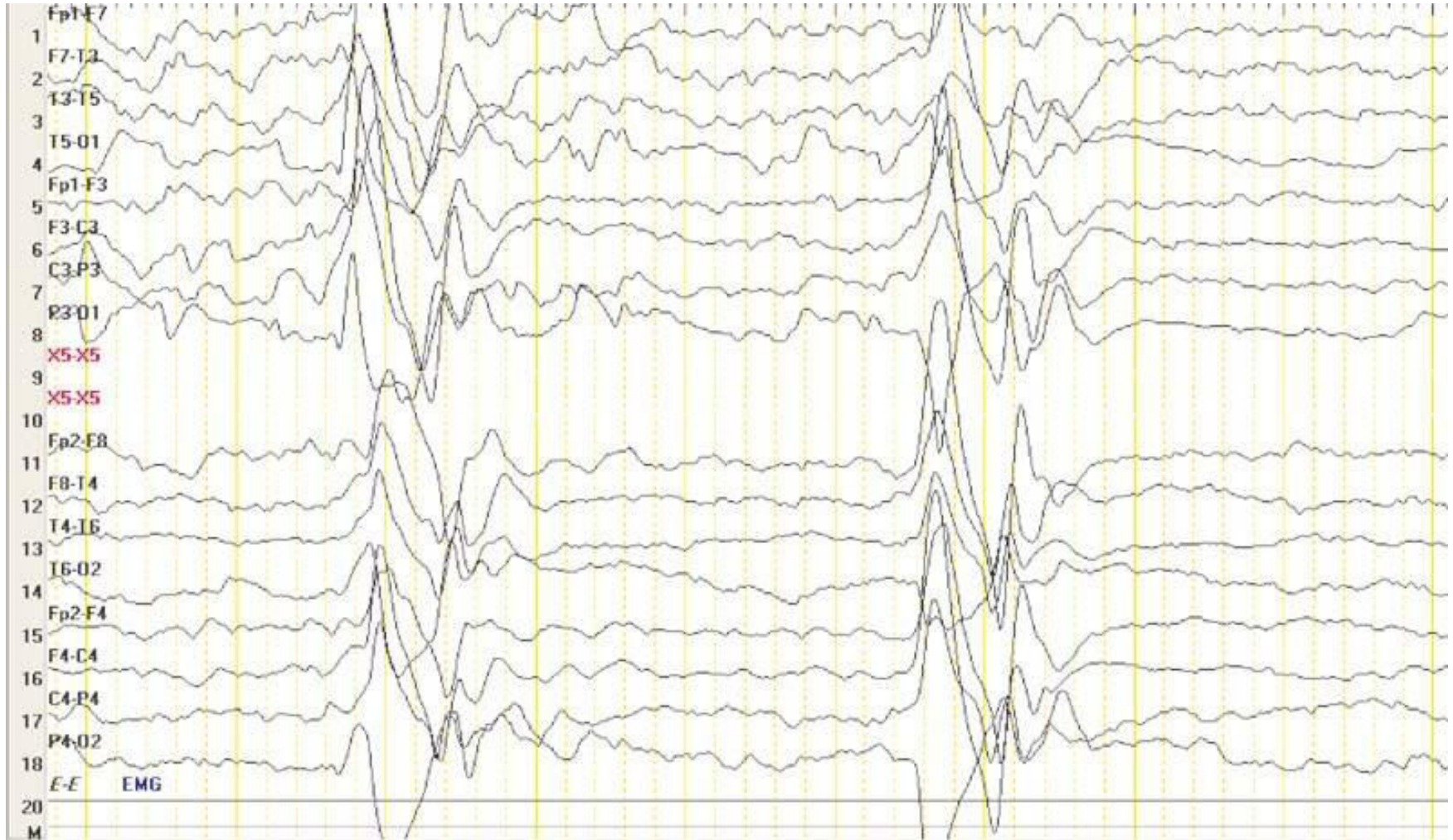
Bu evrenin en tipik özelliği ekstrapiramidal bulguların ortaya çıkmasıdır. Distoni, tortikollis, maske yüz, kurşun boru sertliği gibi bazal ganglia tutulumunu işaret eden her türlü bulgu gözlenebilir.

Evre 4: Yatağa tam bağımlı olunan koma halinin görüldüğü vejetatif evredir. Bu dönemde otonom sinir sisteminde bozukluklar görülür. Vücut ısısı otonom regülasyonunda bozulma, hipotermi, hipertermi, kalp fonksiyonlarında bozukluklar gözlenir. Deserebre ve dekortike rijidite gelişir. Ölüm bu evre sonunda kaçınılmazdır.

SSPE de EEG

- Bilateral senkron, bifazik, trifazik ya da polifazik yüksek amplitüdlü 0.5-3 saniyelik periyodik yavaş dalga deşarjları SSPE'nin tipik EEG bulgularıdır.
- Bazen deşarjları baskılanma dönemleri izleyebilir. Asimetri nadirdir. Dalga deşarjları klinikte izlenen miyoklonik sıçramalara denk gelmektedir.
- İntravenöz diazepam enjeksiyonundan sonra dalgaların yatışmadığı gözlenmektedir.

Bilateral senkron, yüksek amplitüdlü periyodik dalga deşarjları komplekslerinin görüldüğü EEG örneği



Tanı

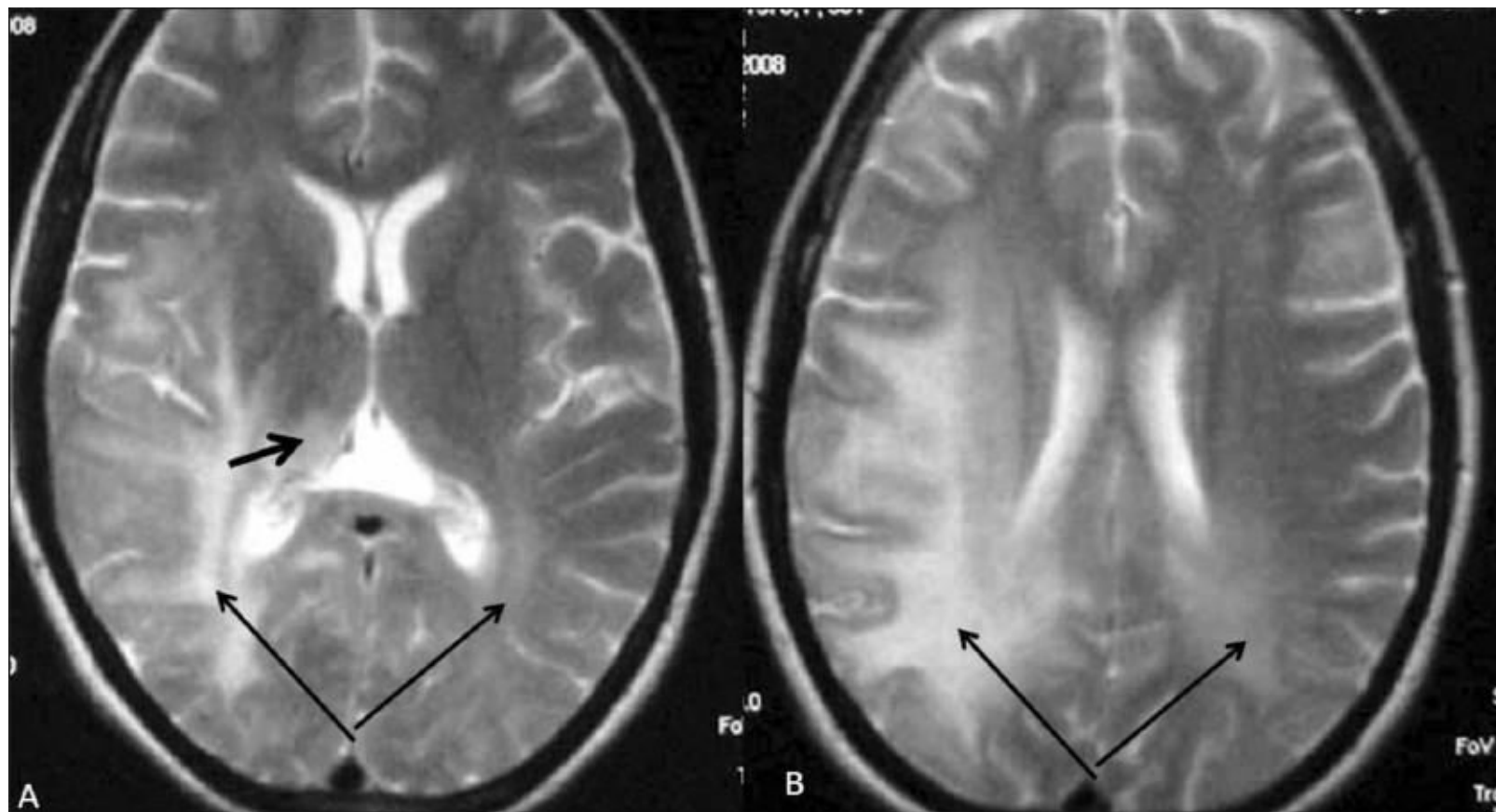
- Kompleman fiksasyon yöntemiyle beyin omurilik sıvısında 1:4 oranında, serumda 1:256 oranında artmış kızamık antikorları ve/veya BOS'ta oligoklonal band varlığı, klinik özellikler, EEG bulguları ve görüntüleme sonuçları SSPE için tanı koydurucudur.
- Beyin omurilik sıvısı incelemesinde kızamık antikorlarında artışın gösterilemediği durumlarda 2-3 hafta sonra kontrol lomber ponksiyon yapılması önerilmektedir.
- Yukarda tanımlanan ölçütlerden üçünün sağlandığı durumlarda beyin biyopsisine gerek kalmaksızın SSPE tanısı konur. Beyin biyopsisi SSPE tanısı için artık çok nadiren kullanılmaktadır.

Patoloji

- Beyin biyopsisi yapıldığında immünfloresan yöntemlerle beyinde kızamık virüsü antijenleri gösterilmekte, RT-PCR yöntemiyle virüs izolasyonu yapılabilmektedir.
- Erken evrelerde patolojik incelemelerde meninkslerde ve beyin parankiminde hem beyaz hem de gri cevherde inflamasyon görülür.
- Nöronal dejenerasyon bulguları, gliosis, astrosit proliferasyonu, lenfositik ve plazma hücresi infiltrasyonu ve demiyelinizasyon bulguları izlenir.
- Daha geç evrelerde serebral kortekste çeşitli derecelerde atrofi vardır. Ayrıca beyin biyopsilerinde gösterilen Cowdry tip A ve tip B inklüzyon cisimciklerinin viral partiküllere ait olduğu ve viral antijenlerden oluştuğu gösterilmiştir.

Görüntüleme Yöntemleri

- Erken evrede BT incelemeleri normal olarak bulunabilir. Biraz daha ilerlemiş hastalıkta BT de yaygın ödeme bağlı silinmiş sulkuslar, daralmış ventriküller, en son evrede fokal ya da yaygın kortikal atrofi görülür.
- Beyin MR da sınırları tam belli olmayan hiperintens beyaz cevher lezyonlarına T2 ağırlıklı kesitlerde sıklıkla rastlanmaktadır. En çok oksipital ve parietal subkortikal cevherde görülmekle birlikte basal ganglionlarda, periventiküler beyaz cevherde ya da diğer alanlarda da görülmektedir. Beyin sapı ve serebellum lezyonları nadirdir.
-
- Son yıllarda difüzyon MRG ve MR spektroskopi (MRS) çalışmalarıyla konvansiyonel MRG incelemeleri normal olan hastalarda bile erken evrelerde patolojiler bildirilmektedir. Genel olarak MRS incelemelerinde **N-asetil aspartat / kreatinin oranında azalma, miyoinositol/kreatinin ve kolin/kreatinin oranında artış** saptanmaktadır .



Ayırıcı Tanı

- Progresif miyoklonik epilepsiler ve nörodejeneratif hastalıklar :Lafora cisimciği hastalığı, nöronal seroid lipofuksinozis, Creutzfeldt-Jakobs Hastalığı, Wilson hastalığı, gibi
- Akut fulminan SSPE'yle başvuran hastalarda: Viral ve bakteriyel meningoensefalitler, akut demiyelinizan ensefalomiyelit (ADEM)
- Koryoretinitle başvuran hastalarda: Toxoplazmozis enfeksiyonu
- Ensefalopatik hastalarda: HIV ayırıcı tanıda düşünülmeli ve dışlanmalıdır.

Tedavi

- SSPE hastalığının kesin bir tedavi yöntemi yoktur ancak uzun yıllardır çeşitli ilaçlar tedavide denenmiş, özellikle isoprinosine ve interferonların uzun dönem kullanıldıklarında yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir.
- Tedavi almayan hastalarda spontan remisyon oranı % 5-10 arasında bildirilmektedir.
- Şimdiye dek simetidin, amantadin, intravenöz immün globulin, kortikosteroidler, isoprinozin, interferon alfa ve beta, ribavirin gibi ilaçlar SSPE tedavisinde denenmiştir.

Isoprinosine (inosine pranobex-inosiplex):

- Antiviral ve immün-modulator bir ilaç olan isoprinosine SSPE'de etkin olduğu gösterilen ilk ilaçtır.
- Interferonun etkisini güçlendirdiği, NK hücrelerini aktive ettiği, CD4+ lenfosit sayısını ve IL-1, IL-2 yapımını artırdığı bilinmektedir.
- Hastaların yaklaşık %30'unda remisyon sağladığı ve remisyonların uzun süre devam ettiği bildirilmektedir.
- Çok fazla yan etkisi olmaması ve kullanımının oral yoldan olması nedeniyle ülkemizde de SSPE tedavisinde ilk tercih ilaçtır.

Interferon-a:

- Interferon-a'nın viral replikasyonu durdurduğu ve NK hücrelerini aktive edip, antiviral sitotoksiteyi artırarak vücudun bağışıklık sistemini güçlendirdiği düşünülmektedir.
- SSPE'li hastalarda çoğunlukla intratekal kullanımı tercih edilmiştir.
- Isoprinosine tedavisiyle birlikte kullanımının özellikle erken evreli hastalarda daha etkin olduğu, remisyon oranını ve süresini artırdığı bildirilmektedir.
- Yan etkileri arasında geçici ateş ve letarjinin yanı sıra lökopeni, hiperürisemi, nöropati, kimyasal menenjit sayılabilir. Ventrikülit gibi rezervuara bağlı ciddi yan etkiler bildirilmiştir.

Destek tedavileri:

- Miyokloniler ve nöbetler için karbamazepin, valproik asit ve klonazepam etkin olarak kullanılmaktadır.
- Yatağa bağımlı hastalarda kontraktür gelişiminin, yatak yaralarının ve akciğer enfeksiyonlarının önlenmesi için fizik tedavi programları ailelere önerilmelidir.
- Yeme sorunları ortaya çıktığında nasogastrik tüple ya da gastrostomiyle beslenme desteği verilmelidir.
- Spastisite gelişen hastalarda baklofen gibi spastisite çözücü ilaçlar kullanılabilir.

Sonuç

- Kızamık enfeksiyonu geçiren bireylerde görülen SSPE hastalığı ölümcül bir yavaş virüs enfeksiyonudur.
- Kızamık enfeksiyonun ve SSPE'nin sık görüldüğü endemik bölgelerde **okul başarısında düşme, kişilik değişiklikleri ve miyoklonilerle** gelen her hastada SSPE düşünülmelidir.
- Tanı için klinik bulguların yanı sıra EEG'de tipik bulgular ve BOS kızamık antikorlarında artışın gösterilmesi gereklidir.
- Hastalığın kesin tedavisinin olmamasının hastaya ve hasta yakınlarına getirdiği yük düşünüldüğünde kızamık aşılama oranlarının artırılması ve kızamık hastalığının önlenmesi için kızamık enfeksiyonunun eliminasyonu en öncelikli hedef olmalıdır.

Teşekkürler...