

Bölüm 4

KIZAMIK VE SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİT: OLUŞUM VE PATOGENEZİ

Mustafa KOCAAĞA¹

GİRİŞ

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), kızamık virüsünün merkezi sinir sistemini (MSS), tutması ile oluşan ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. MSS'e yerleşen yıllar içinde aktive olan virüs; nöron, akson, glial hücreler, miyelin kılıfı ve destekleyici hücrelere zarar vererek klinik bulguların başlamasına neden olur (1). İlk klinik bulgular, genellikle zekâ ve davranış bozuklukları ve bazen de epileptik nöbetler şeklinde başlamakla beraber bazen de atipik bulgularla da karşımıza çıkabilmektedir (2). SSPE gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmekle birlikte dünyanın her tarafında görülmektedir (3). Birçok farklı yayında kızamık virüs enfeksiyonu geçirenlerdeki sıklığı 0,6-2.2/100 000 arasında olduğu belirtilmiştir. SSPE genel olarak bir çocukluk çağı hastalığıdır. Görülme yaşı ortalama 5-15 yaşdır (4-7). SSPE tanılı hastaların özgeçmişine bakıldığında, kızamık enfeksiyonu %80 oranında 4 yaşından önce, %50 oranında da iki yaşından önce geçirmiş oldukları görülmektedir. Kızamık enfeksiyonunda cinsiyet ayrımı görülmemesine karşın, SSPE erkeklerde 3-4 kat daha sık olarak tespit edilmiştir (6, 8, 9). Ülkemizde SSPE tanısının son zamanlarda daha erken yaşlarda ortaya çıktığı belirlenmiştir. Bunun nedenleri arasında kırsal kesimde yaşama, mental geriliğin olması, kalabalık ortamda yaşama, düşük doğum ağırlığına sahip olma, düşük sosyoekonomik koşullar, beslenme durumları, coğrafi farklılıklar, annenin eğitim düzeyinin düşük olması, aşılanmanın yapılmaması, kızamık enfeksiyonu geçirilen dönemde hastalık seyrini etkileyebilecek ek hastalık geçirme öyküsü olması (Örn: Ebstein-Barr virüs, parainfluenza tip 1), sayılabilir (10, 11).

¹ Uzm., Yunus Emre Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, mustafaglsry@gmail.com,
ORCID iD: 0000-0003-4150-1947

bulundu. Ayrıca SSPE hastalarında kontrollere kıyasla daha yüksek miR-548b-5p, miR-548c-5p ve miR-548i ifade seviyeleri buldular (48).

SONUÇ

SSPE nadir olmasına rağmen, dünyanın birçok yerinde özellikle gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir hastalık ve morbidite nedenidir. Günümüzde SSPE patogenezi belirsizliğini korumaktadır ve hala tanımlanmış kesin bir tedavisi yoktur. Bildirilen birçok çalışma, konakçı hücre modifikasyonlarının ve gen polimorfizmlerinin, KV kalıcı enfeksiyonlarının patogeneze katkıda bulunduğunu göstermiştir. SSPE'nin altında yatan patofizyolojiyi açıklamak için T hücrelerinin, B hücrelerinin, sitokinlerin, KV tipinin ve konak genetik altyapısının rolü birlikte düşünülmelidir. Genom ilişkilendirme çalışmaları, gen-gen etkileşimlerini içeren iyi tasarlanmış araştırmalar ve fonksiyonel gen analizleri SSPE'nin genetik temelini ortaya çıkarabilir. Bu bölümde, SSPE'nin altında yatan hücrel ve moleküler mekanizmaları özetledik. Bugüne kadar SSPE'de çalışılan gen polimorfizmlerini de vurguladık. Genetiği entegre eden gelecekteki çalışmaların, SSPE'nin hücrel ve humoral mekanizmaları hakkında artan bilgi ile sonuçlandırması beklenmektedir. Hastalığın patofizyolojisini ortaya çıkarmak, gelecekteki hedefli tedavilere yardımcı olabilir ve kliniğe çevrilebilecek bilgiler sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Anlar B, Yalaz K. Measles virus infection and subacute sclerosing panencephalitis. Jackson AC (ed.) *Viral infections of the human nervous system* içinde. Berlin: Springer; 2013. p.3-22.
2. Watanabe S, Shirogane Y, Sato Y, et al. New Insights into Measles Virus Brain Infections. *Trends Microbiol.* 2019;27(2):164-75.doi: 10.1016/j.tim.2018.08.010
3. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *Postgrad Med J.* 2002;78(916):63-70. doi: 10.1136/pmj.78.916.63
4. Miller C, Farrington CP, Harbert K. The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1970-1989. *Int J Epidemiol.* 1992;21(5):998-1006. doi: 10.1093/ije/21.5.998
5. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol.* 2008;255(12):1861-71. doi: 10.1007/s00415-008-0032-6
6. Öztürk A, Gürses C, Baykan, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical and magnetic resonance imaging evaluation of 36 patients. *J Child Neurol.* 2002;17(1):25-9.doi: 10.1177/088307380201700106
7. Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. *J Infect Dis.* 2005;192(10):1686-93.doi: 10.1086/497169

8. Praveen-kumar S, Sinha S, Taly AB, et al. Electroencephalographic and imaging profile in a subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) cohort: a correlative study. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(9):1947-54. doi: 10.1016/j.clinph.2007.06.008
9. Yilmaz D, Aydin OF, Senbil N, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: is there something different in the younger children? *Brain Dev.* 2006;28(10):649-52. doi: 10.1016/j.braindev.2006.04.008
10. Yildirim M, Ayvaz DC, Konuskan B, et al. Neurologic Involvement in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Child Neurol.* 2018;33(5):320-8. doi: 10.1177/0883073817754176
11. Onal AE, Gurses C, Direskeneli GS, et al. Subacute sclerosing panencephalitis surveillance study in Istanbul. *Brain Dev.* 2006;28(3):183-9. doi: 10.1016/j.braindev.2005.07.004
12. Leung AK, Hon KL, Leong KF, et al. Measles: a disease often forgotten but not gone. *Hong Kong Med J.* 2018;24(5):512-20. doi: 10.12809/hkmj187470
13. Griffin DE. Measles Virus. Knipe D (ed.) *Fields Virology içinde.* Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.1151-1586.
14. Laksono BM, de Vries RD, McQuaid S, et al. Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. *Viruses.* 2016;8(8). doi: 10.3390/v8080210
15. Plattet P, Alves L, Herren M, et al. Measles Virus Fusion Protein: Structure, Function and Inhibition. *Viruses.* 2016;8(4):112. doi: 10.3390/v8040112
16. Lawrence DM, Patterson CE, Gales TL, et al. Measles virus spread between neurons requires cell contact but not CD46 expression, syncytium formation, or extracellular virus production. *J Virol.* 2000;74(4):1908-18. doi: 10.1128/jvi.74.4.1908-1918.2000
17. Otaki M, Sada K, Kadoya H, et al. Inhibition of measles virus and subacute sclerosing panencephalitis virus by RNA interference. *Antiviral Res.* 2006;70(3):105-11. doi: 10.1016/j.antiviral.2006.01.009
18. Rima BK, Duprex WP. Molecular mechanisms of measles virus persistence. *Virus Res.* 2005;111(2):132-47. doi: 10.1016/j.virusres.2005.04.005
19. Anlar B. Subacute sclerosing panencephalitis and chronic viral encephalitis. *Handb of clinical neurology.* 2013;112:1183-9. doi: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00039-8
20. Villar J, Salazar ML, Jiménez JM, et al. C-type lectin receptors MR and DC-SIGN are involved in recognition of hemocyanins, shaping their immunostimulatory effects on human dendritic cells. *Eur J Immunol.* 2021;51(7):1715-31. doi: 10.1002/eji.202149225
21. Bottermann M, James LC. Intracellular Antiviral Immunity. *Adv Virus Res.* 2018;100:309-54. doi: 10.1016/bs.aivir.2018.01.002
22. López de Padilla CM, Niewold TB. The type I interferons: Basic concepts and clinical relevance in immune-mediated inflammatory diseases. *Gene.* 2016;576(1 Pt 1):14-21. doi: 10.1016/j.gene.2015.09.058
23. Wicherska-Pawłowska K, Wróbel T, Rybka J. Toll-Like Receptors (TLRs), NOD-Like Receptors (NLRs), and RIG-I-Like Receptors (RLRs) in Innate Immunity. TLRs, NLRs, and RLRs Ligands as Immunotherapeutic Agents for Hematopoietic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24). doi: 10.3390/ijms222413397
24. Bieback K, Lien E, Klagge IM, et al. Hemagglutinin protein of wild-type measles virus activates toll-like receptor 2 signaling. *J Virol.* 2002;76(17):8729-36. doi: 10.1128/jvi.76.17.8729-8736.2002. doi: 10.1128/JVI.76.17.8729-8736.2002

25. Strauss-Albee DM, Blish CA. Human NK Cell Diversity in Viral Infection: Ramifications of Ramification. *Front Immunol.* 2016;7:66. doi: 10.3389/fimmu.2016.00066
26. Kak G, Raza M, Tiwari BK. Interferon-gamma (IFN- γ): Exploring its implications in infectious diseases. *Biomol Concepts.* 2018;9(1):64-79. doi: 10.1515/bmc-2018-0007.
27. Kaech SM, Cui W. Transcriptional control of effector and memory CD8+ T cell differentiation. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(11):749-61. doi: 10.1038/nri3307
28. Zhang N, Bevan MJ. CD8(+) T cells: foot soldiers of the immune system. *Immunity.* 2011;35(2):161-8. doi: 10.1016/j.immuni.2011.07.010
29. Lettau M, Kabelitz D, Janssen O. Lysosome-Related Effector Vesicles in T Lymphocytes and NK Cells. *Scand J Immunol.* 2015;82(3):235-Oldstone MB. Modeling subacute sclerosing panencephalitis in a transgenic mouse system: uncoding pathogenesis of disease and illuminating components of immune control. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;330:31-54. doi: 10.1007/978-3-540-70617-5_2
31. Yentür SP, Demirbilek V, Gurses C, et al. Immune alterations in subacute sclerosing panencephalitis reflect an incompetent response to eliminate the measles virus. *PLoS One.* 2021;16(1):e0245077. doi: 10.1371/journal.pone.0245077
32. Hara T, Yamashita S, Aiba H, et al. Measles virus-specific T helper 1/T helper 2-cytokine production in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol.* 2000;6(2):121-6. doi: 10.3109/13550280009013155
33. Aydin OF, Ichiyama T, Anlar B. Serum and cerebrospinal fluid cytokine concentrations in subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev.* 2010;32(6):463-6. doi: 10.1016/j.braindev.2009.04.018
34. Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, et al. Analysis of serum and cerebrospinal fluid cytokine levels in subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. *Cytokine.* 2006;33(1):17-20. doi: 10.1016/j.cyto.2005.11.009
35. Mistchenko AS, Fornari MC, Viegas M, et al. Detection of interleukin 10 in cerebrospinal fluid of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol.* 2005;11(1):66-9. doi: 10.1080/13550280590901769
36. Shuttleworth S, Townsend P, Silva F, et al. Progress in the development of small molecule therapeutics targeting Th17 cell function for the treatment of immune-inflammatory diseases. *Prog Med Chem.* 2011;50:109-33. doi: 10.1016/B978-0-12-381290-2.00003-3
37. Kusuhara K, Sasaki Y, Nakao F, et al. Analysis of measles virus binding sites of the CD46 gene in patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect Dis.* 2000;181(4):1447-9. doi: 10.1086/315386
38. Inoue T, Kira R, Nakao F, et al. Contribution of the interleukin 4 gene to susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol.* 2002;59(5):822-7. doi: 10.1001/archneur.59.5.822
39. Torisu H, Kusuhara K, Kira R, et al. Functional MxA promoter polymorphism associated with subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology.* 2004;62(3):457-60. doi: 10.1212/01.wnl.0000106940.95749.8e
40. Pipo-Deveza JR, Kusuhara K, Silao CL, et al. Analysis of MxA, IL-4, and IRF-1 genes in Filipino patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Neuropediatrics.* 2006;37(4):222-8. doi: 10.1055/s-2006-924724
41. Yilmaz V, Demirbilek V, Gürses C, et al. Interleukin (IL)-12, IL-2, interferon-gamma gene polymorphisms in subacute sclerosing panencephalitis patients. *J Neurovirol.* 2007;13(5):410-5. doi: 10.1080/13550280701455383

42. Ishizaki Y, Takemoto M, Kira R, et al. Association of toll-like receptor 3 gene polymorphism with subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol.* 2008;14(6):486-91. doi: 10.1080/13550280802298120
43. Piskin IE, Karakas-Celik S, Calik M, et al. Association of interleukin 18, interleukin 2, and tumor necrosis factor polymorphisms with subacute sclerosing panencephalitis. *DNA Cell Biol.* 2013;32(6):336-40. doi: 10.1089/dna.2013.1997
44. Piskin IE, Calik M, Abuhandan M, et al. PD-1 gene polymorphism in children with subacute sclerosing panencephalitis. *Neuropediatrics.* 2013;44(4):187-90. doi: 10.1055/s-0033-1338134
45. Karakas-Celik S, Piskin IE, Keni MF, et al. May TLR4 Asp299Gly and IL17 His161Arg polymorphism be associated with progression of primary measles infection to subacute sclerosing panencephalitis?. *Gene.* 2014;547(2):186-90. doi: 10.1016/j.gene.2014.03.056
46. Yentur SP, Aydin HN, Gurses C, et al. Granzyme B gene polymorphism associated with subacute sclerosing panencephalitis. *Neuropediatrics.* 2014;45(5):309-13. doi: 10.1055/s-0034-1378129
47. Dunder NO, Gencpinar P, Sallakci N, et al. Interleukin-12 (-1188) A/C and interferon- γ (+874) A/T gene polymorphisms in subacute sclerosing panencephalitis patients. *J Neurovirol.* 2016;22(5):661-5. doi: 10.1007/s13365-016-0442-7
48. Cakmak-Genc G, Dursun A, Karakas Celik S, et al. IL28B, IL29 and micro-RNA 548 in subacute sclerosing panencephalitis as a rare disease. *Gene.* 2018;678:73-8. doi: 10.1016/j.gene.2018.07.062