

Merkez sinir sistemi metabolik hastalıklarındaki patolojik bulguların adli tıp açısından önemi

Medicolegal importance of pathological findings in metabolic diseases of the central nervous system

Ferah Karayel¹

Aydın Murat Sav²

¹ Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi ve Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Altunizade-İstanbul

Özet

Giriş: Santral sinir sisteminin bazı metabolik hastalıkları, tanımlayıcı olabilen morfolojik değişiklikler oluştururlar. Kronik alkol kullanımı ve tiamin eksikliğine bağlı gelişen santral sinir sistemi patolojileri de uzun yıllardır araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Çalışmada amacımız, bu patolojilerin klinik ve morfolojik özelliklerini tanımlayıp, bu bulguların adli tıp pratiği içinde önemini vurgulamaktır.

Bulgular: Kronik alkol kullanımı ve tiamin eksikliğine bağlı gelişen hastalıklar içerisinde bugün en çok çalışmaya konu olanlardan biri Akut Wernicke ensefalopatisi ve kronik süreci yansıtan Korsakoff psikozu'dur. Bunun dışında, serebellar atrofi ve ağır elektrolit bozukluklarına eşlik eden Santral pontin myelinolizis de bu grupta yer almaktadır. Ayrıca, seyrek görülmekle birlikte, ucuz kırmızı şarap içicilerinde rastlanabilen Marchiafava-Bignami hastalığı da aynı grup hastalıklar içinde incelenmiştir.

Sonuç: Cerrahi patolojide sık rastlanmayan, öncelikle santral sinir sistemine olan etkileri güçlü olan bu tür patolojilerin bilinmesi ve doğru yorumlanması adli otopsi pratiği açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: Merkezi sinir sistemi, metabolik hastalıklar, Wernicke ensefalopatisi, Korsakoff psikozu, serebellar atrofi, Santral pontin myelinolizis, Marchiafava-Bignami hastalığı

Merkezi sinir sisteminin duyarlı elektriksel iletimi birçok toksik ve metabolik hastalıkta bozulabilir. Bazı durumlarda toksin ya da altta yatan metabolik bozukluklar tanımlayıcı olabilen morfolojik değişiklikler oluştururlar. Bu değişikliklere yol açan etkenlerin sayısı da

Summary

Introduction: Some metabolic diseases of the central nervous system can lead to descriptive morphological changes. Therefore pathologies of the central nervous system related to chronic alcohol consumption and tiamin deficiency have called the researchers' attention for many years. The aim of our study is to describe the clinical and morphological characteristics of these pathologies, and to emphasize their importance within the medico-legal practice.

Results: Acute Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis, which reflects the chronic process, are two of the most frequently studied diseases related with chronic alcohol consumption and tiamin deficiency. Cerebellar atrophy and central pontin myelinolysis, which accompanies severe electrolyte disorders, are also to be considered in this group. And although seen infrequently, Marchiafava-Bignami disease, a disease appearing in cheap red wine drinkers, is studied in this group as well.

Conclusion: Knowledge about such pathologies, which are rarely seen in surgical pathology but with strong effects on the central nervous system, and their accurate interpretation is very important in legal autopsy applications.

Keywords: central nervous system, metabolic disease, Wernicke encephalopathy, Korsakoff psychosis, cerebellar atrophy, Central pontine myelinolysis, Marchiafava-Bignami disease

oldukça çoktur. Kalıcı hasara ve ölüme neden olabilen alkol ve tiamin eksikliğine bağlı santral sinir sistemi patolojileri özellikle gelişmiş toplumlarda önemli sağlık sorunu oluşturmaya devam etmektedir (1). Bu klinik tablolar içerisinde en önemlileri Wernicke-Korsakoff sen-

dromu, serebellar atrofi, santral pons miyelinolizi ve Marchiafava-Bignami hastalığı'dır.

Çalışmada amacımız, bu lezyonların sıklığını, nedenlerini ve sonuçlarını, ayrıca beyinde saptanan morfolojik değişimleri incelemek, bu patolojik bulguların otopsi ağırlıklı adli tıp pratiği açısından önemini vurgulamaktır.

Wernicke-Korsakoff sendromu (WKS)

Wernicke-Korsakoff, sıklıkla kronik alkoliklerde tiamin eksikliğine bağlı olarak gelişen, ayrıca ölüm oruçları, hemodializ, uzun süreli intravenöz beslenme ve AIDS'li olgularda da rastlanan bir sendromdur. Wernicke tarafından tanımlanan ilk orjinal makalede, olguların ikisinin alkolik, birinin de sülfürik asit içimi sonrasında pılör stenozu gelişmiş genç kadın hasta olduğu bildirilmektedir. 2212 olgudan oluşan bir adli otopsi çalışmasında WKS insidansı %1,1 olarak saptanmıştır (1).

Wernicke hastalığı ya da ensefalopatisinde klinik olarak, aniden ortaya çıkan nistagmus ve lateral rektus felci ('çapraz gözler'), eksternal oftalmopleji, ataksi, konfüzyon, dezoryantasyon gibi mental semptomlar görülmektedir.

Wernicke ensefalopatisinin bir kısmı subklinik olabilen, yineliyen atakları sonucunda Korsakoff psikozu gelişir. Ancak, Korsakoff psikozu, Wernicke ensefalopatisi olan alkoliklerde her zaman görülmez.

Korsakoff psikozunda görülen 'kronik amnezik sendrom', Wernicke hastalığının semptomlarından olan ataksi ve eksternal oftalmoplejinin ortadan kalkmasından sonra gelişir. Bu hastalarda görülen 'anterograd amnezi'de, ani hatırlamanın ve uzak hafızanın göreceli olarak korunmasına karşın, yeni hafıza yetersizliği dikkat çekicidir. Diğer bir bulgu da, bazı hastalarda, 'konfabulasyon' (saçmalama, zıvalama) olarak adlandırılan, kulağa anlamlı gelen ancak aslı olmayan bilgilerle hafızadaki boşlukları doldurarak, anıları bozmaya yönelik bulgular vardır. Buna karşılık uyanıklık, dikkat ve diğer davranış fonksiyonları normaldir (1).

Patogenez: Bulgular tiaminin akut eksikliğine bağlıdır. Tiamin eksikliğinin ana hedefleri periferik sinirler, kalp ve beyin'dir. Tiamin gastrointestinal sistemde emilimi sırasında fosforilasyona uğrayarak vitaminin fonksiyonel olarak aktif koenzim formu olan tiamin pirofosfat ürünleri (TTP) oluşturulur. Tiamin normalde transketolaz ve Krebs döngüsü enzimlerinden ikisi (pirüvat dehidrogenaz kompleksi ve ketoglutarat dehidrogenazi) için kofaktör olarak

gereklidir. Erken Wernicke hastalığı döneminde, yüksek doz parenteral tiamin verilmesi, oküler felçlerde dramatik düzelme sağlarken, ataksi ve konfüzyon durumundaki düzelme daha yavaş olur. Tiaminin yerine konmasında gecikme nedeniyle görülen nöron kaybı Korsakoff psikozunun ortaya çıkmasına yol açar (1,2).

Nöropatolojik değişiklikler: Hastalığın evresi ve şiddetine göre değişebilir. Amnezi olan ya da olmayan Wernicke-Korsakoff'lu kişilerde nöropatolojik değişikliklerin ağırlığı ve topografisi konusunda farklılık yoktur. Ancak yeni çalışmalarda talamusun anterior nükleusundaki hasarın amnezi olan kişilerde daha çok olduğu gösterilmiştir. En ayırt edici lezyonlar, *corpora mamillare*, 3. ve 4. ventrikülün periventriküler bölgelerinde ve periaquaduktal gri madde, periventriküler talamus (nucleus dorsomedialis ve nucleus anteromedialis) ve hipotalamusta görülür. Özellikle talamus, Wernicke-Korsakoff'da görülen hasardan oldukça etkilenmektedir. Wernicke-Korsakoff'lu olgularda 24 farklı talamik nükleusta tutulum gösterilmiştir. Buna göre, en sık tutulum medial dorsal (%88), medial pulvinar (%85), lateral dorsal (%68), medial ventral (%58) nükleuslarda görülür (2). Wernicke-Korsakoff'lu olgularda optik sinir ve optik kiazma tutulumu gösterilmiştir (1).

Makroskopik ve mikroskopik bulgular hastalığın evresi ve lezyonların yaygınlığına göre değişir. En sık etkilenen bölgeler olmalarına karşın *corpora mamillariler* %25 olguda makroskopik olarak normal görülebilirler. Makroskopik olarak lezyonlu alanlar granüler, yumuşak olabileceği gibi, peteşiler ya da yoğun kanamalar görülebilir. Akut Wernicke ensefalopatisi olan kimi olgularda, III. ventrikül duvarında, akuadukt çevresinde ve IV. ventrikül tabanında simetrik nekroz alanları da görülebilir. Ancak makroskopik olarak, bu nekrotik bölgeleri ayırt etmek güçtür. Kronik Wernicke-Korsakoff sendromunda ise, en sık görülen makroskopik bulgu, *corpora mamillariler*in büzüşmesi ve kahverengi renk değişikliğidir (1,3).

Mikroskopik değişiklikler, olayın süresiyle ilişkilidir. Erken dönemde ödem ve perivasküler eritrosit ekstrasvazasyonu görülür. Kimi alanlarda parenkim içinde 'ball' (top) mikrohemorajiler saptanır. 1-2 gün içinde endotelial hücrelerde hipertrofi, kapiller damarlarda tomurcuklanma görülür. Bu değişiklikler 7-10 günde en üst düzeydedir. Lezyonlu bölgelerde nöronların göreceli olarak korunmasına karşın, her iki taraflı talamus nükleuslarında doku nekrozu ve komplet nöron yitimi görülebilir. Üçüncü

ve 4. günde astrositik reaksiyon başlar. Myelin ve akson sıklıkla yıkılır, az sayıda histiyosit dışında genellikle yangısal yanıt görülmez. Ağır olgularda, *corpora mamillariler* spongiotik hale gelmesi nedeniyle rezidüel parankim kalmaz (1,2).

Wernicke hastalığında semptomlar, yukarıda tanımlanan peteşiyal kanamalar, reaktif ödem, astrositik gliozis ve demyelinizasyon sonucu gelişir. Konfüzyon, *corpora mamillariler*, hipotalamus ve periventriküler talamusun özellikle *nucleus dorsomedialis* ve *nucleus anteromedialis*'lerin tutulumuna bağlıdır. Oftalmopleji ve ataksi ise, akuaduktus çevresindeki ve IV. ventrikül tabanındaki gri maddenin tutulumuna bağlıdır (1).

Korsakoff psikozunda ise, her iki taraftaki *nucleus dorsomedialis* ve *corpus mamillariler*de bilateral ağır düzeyde nöron yitimi ile birlikte gliozis kronik amnezi sendromu ile sonuçlanır. Talamustaki lezyonların dağılımı oldukça önemlidir. Çünkü, Korsakoff psikozunu tanımlayan en ağır amnezik sendrom thalamus ve hipotalamustaki lezyonlarla ayırt edilir. Aquaductus cerebri ve IV. ventrikül tabanındaki gri maddedeki minimal gliozis rezidüel ataksinin nedenidir.

Wernicke-Korsakoff sendromlu'lu alkoliklerde, beyin ağırlığı ve hacmiyle ilişkili olan çalışmalar sonucu, özellikle serebral hemisferdeki ak maddede belirgin doku yitimi gösterilmiştir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile, bu olgularda serebral kortikal volümde azalma, örneğin hipokampus volümünde %4-6 oranında azalma saptanmıştır. Wernicke-Korsakoff sendromlu olgularda amygdala kompleksinde de belirgin volüm azalması bildirmiştir (1).

Serebellar atrofi (Alkolik serebellum dejenerasyonu)

Serebellar atrofi, yetersiz beslenmeyle ilişkili olup kronik alkoliklerde görülür (4). Yavaş ilerleyen, trunkal denge-sizlik ve bacak hareketlerindeki inkoordinasyon (trunkal ve yürüyüş ataksisi) ile ayırt edilir. Alkolik popülasyonda serebellar atrofi insidansı %26,8 ve %63 oranında bildirilmektedirler (1). Serebellar atrofi yaşam süresince radyolojik olarak saptanabilir (1).

Patolojik özellikler: Bu olgularda superior (rostral) ver-misin foliumlarında ve komşu anterior lobda büzüşme görülür. Baker ve ark. WKS'lu alkoliklerde, moleküler tabaka volümünün %32 oranında azaldığını bildirmiştir (2). Mikroskopik olarak, Purkinje hücrelerinin yitimi, granül hücrelerinin yama biçiminde yitimi ve normalde Purkinje hücre tabakasında bulunan Bergmann astrositle-

rinin proliferasyonuna bağlı Bergmann gliozisi görülür. Serebellar hasarın ağırlığı klinik bulgularla ilişkilidir. Değişik çalışmalarda, mental bulguları olan olgularda, lateral loblarda Purkinje hücre yitimi, ataksili alkoliklerde ise, vermal beyaz cevherde %42 oranında hücre yitimi saptanmıştır (1).

Alkolik serebellum dejenerasyonunun tedavisinde tiamin desteğiyle başarılı sonuçlar alınmıştır (1).

Santral pons miyelinolizi (SPM): Santral pons miyelinolizi'nin (SPM) tiamin eksikliğine bağlı olarak kronik alkoliklerde geliştiği ve kötü beslenmeyle ilişkili olduğu saptanmıştır (5). İlk kez 1959 yılında, Adams ve ark. tarafından birinde kötü beslenme olan 3 alkolik kişide SPM tanımlanmıştır. 34 WKS'lu olguda SPM insidansı %11,8 ayrıca 51 olguda SPM insidansını %4 olarak saptanmıştır (1). Bu olguların çoğunda ağır karaciğer hastalığı, anoreksi, yanık gibi elektrolit bozukluklarına yol açan nedenler bulunmaktadır. Son yıllarda SPM'nin AIDS'le ilişkisi de bildirilmiştir. Hastalarda ilişkili sistemik hastalığa bağlı görülen stupor ve koma nedeniyle ilerleyici spastik kuadriparezi ve alt kranial sinir felçlerinin klinik bulguları uzun süre gizli kalabilir. En önemli patojenik faktör, ağır hiponatreminin hızlı düzeltilmesi ya da serum hiposmolalitesi gibi gözükmemektedir. Farklı hipotezlerde hipofosfatemi üzerinde de durulmaktadır (1,6,7). Bu olguların tanısı sıklıkla BT ve MRG gibi radyolojik yöntemlerle konursa da, MRG'da saptanan pons lezyonlarının boyutu ile klinik bulguların doğrudan ilişkili olmadıkları saptanmıştır (1,2,6).

Patolojik özellikler: Basis pontiste, pons nöronlarıyla aksonların göreceli olarak korunduğu, bazen ortası kaviteleşen, üçgen ya da baklava biçiminde, çevreden farklı renkte demyelinize bir alan görülür. Lezyonun çevresinde ince bir sınırlayıcı ak madde dokusu bulunur. Şiddetine bağlı olarak orta ponsdaki lezyon genişleyerek pontin tegmentum, serebellar ak madde, mezensefalon, talamus, capsula interna ve capsula externa, nucleus caudatus ile putamen gibi bazı yapıları da içine alabilir. Olguların yaklaşık %10'unda pons dışında da myelin yıkımıyla eşlik eden lezyonlar görülür. Örneğin 85 karaciğer transplant olgusunun 11'inde SPM saptanmış olup, bunların 4'ünde nucleus geniculatum lateraliste pons dışı miyelinolizis görülmüştür. Pons dışındaki miyelinolizis ile ilişkili patolojik çalışmalar da sınırlıdır (1,2).

Mikroskopik olarak, CPM lezyonları myelin boyalı kesitlerde kolayca tanınabilir. Bu kesitlerde basis pontiste iyi sınırlı soluk alan şeklinde görülür. Diğer mikroskopik bulgular lezyonun yaşına göre değişir. Kısa öyküsü olan

olgularında, demyelinizasyona karşı aksonlar korunmuş- tur. Genellikle bazis pontisteki nükleusun nöronları da etkilenmez. Yangısal yanıtın olmamasına karşı oligo- dendroglialar sayıca azalmıştır. Lezyon eskidikçe, akson dejenerasyonu ve makrofaj birikimi görülür.

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken central pons infarktı ile SPM arasındaki en büyük fark, SPM'de ponsta nöronların korunmuş olmasıdır (6).

Marchiafava-Bignami hastalığı (MFB): Marchiafava-Bignami hastalığı (MFB), oldukça seyrek olarak çoğu ucuz kırmızı İtalyan şarap içicileri olan erkek alkoliklerde görülür. Ancak, kötü beslenme ve Wernicke ensefalopatisi ile birlikte olabileceği de bildirilmektedir. Patogenezi bilinmeyen MFB'da görülen patolojik lezyonların farklı paternlerinden dolayı klinik bulguları spesifik değildir. Ancak, yine de temelde iki klinik formu tanımlanmıştır. Akut formda, felç, ağır nörolojik sorunlar, ölüm kadar ilerleyebilen bilinç yitimi görülmektedir. Kronik formu ise, ilerleyici demansla seyredir. Klinik bulguları belirgin olmamasına karşı, beyindeki lezyonlar BT ve MRG yöntemleri ile saptanabilir (1).

En yaygın patoloji, hastalığın akut formunda görülür. Makroskopik olarak, korpus kallozumun anterior orta hat santral kısmında, sıklıkla ortasında kavite bulunan demyelinize bir nekrotik alan şeklinde görülür. Bazen lezyonlar optik kiazma, ön kommisür, sentrum semio-

valede de saptanabilir. Mikroskopik olarak, belirgin demyelinizasyonla birlikte aksonlar göreceli olarak korunur. Oligodendroglialar sayıca azalmış, lipid yüklü makrofajlar ise artmıştır. Astrositlerdeki değişiklikler genelde hafiftir. Lezyonlu bölgede damar duvarlarında hyalinizasyon ve damar proliferasyonu vardır.

Marchiafava-Bignami hastalığının patogenezi tam bilinmemekle birlikte, deneysel çalışmalarda, siyanid ve bazı CO zehirlenmeleriyle benzerlikler gösterilmiştir (1).

Sonuç

Kalıcı hasara ve ölüme neden olabilen alkol ve tiamin eksikliğine bağlı gelişen santral sinir sistemi patolojileri, gelişmiş toplumlarda önemli sağlık sorunları oluşturmaya devam etmektedirler. Otopsi olgularında farklı nedenlere bağlı da gelişebilen WKS'da makroskopik ve mikroskopik bulguların doğru değerlendirilmesi, adli otopsi- lerde ölüm nedenlerinin belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

Özellikle yanık, ağır karaciğer hastalığı gibi ağır elektrolit bozuklukları ve AIDS gibi enfeksiyonlarla ilişkili olarak karşılaşılan SPM de, bu grup hastalıklar içinde yer almaktadır. Bu nedenle cerrahi patoloji de sık rastlanmayan ve özellikle santral sinir sistemi bulguları belirgin olan bu tür hastalıklarda, doğru değerlendirme ve yorum otopsi pratiğinde büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Graham D, Lantos P (eds). Nutritional and metabolic disorders, Chapter 10. In: Greenfield's Neuropathology. Seventh edition. The Oxford University Press, 2002; 607-641.
2. Davis RL, Robertson DM (eds). Exogenous Toxic-Metabolic Diseases Including Vitamin Deficiency. Chapter 12. In: Textbook of Neuropathology. Third edition. Baltimore, Maryland: Williams&Wilkins, 1997; 511-547.
3. Kril JJ. Neuropathology of thiamine deficiency disorders. Metab Brain Dis 1996; 11(1): 9-17.
4. İnci Y, Sökmen T, Sökmen G, Yavaş İ. Anoreksiya nervozada beyin atrofi: bir olgu sunumu. Türk Psikiyatri Dergisi 1993; 4 (2): 138-141.
5. Karakurum B, İnan L. Hipernatremi ve hipopotasemiyle karakterize santral pontin myelinolizis (olgu sunumu). Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2000; 20(4): 235-238.
6. Okzaki H (ed). Metabolic and Toxic Diseases. In: Fundamentals of Neuropathology. Morphologic Basis of Neurology. Second edition. Tokyo: Igaku-Shoin, 1998; 190-203.
7. Cotran R, Kumar V, Robbins S (eds). Environmental and Nutritional Diseases. In: Pathologic Basis of Disease. Fifth edition. Philadelphia: W.B. Saunders 1994; 379-431.

Yazışma adresi:

Dr. Ferah KARAYEL
Naima sok. Aydın sitesi. B.2 blok D: 6 Yeşilköy/İstanbul
Tel : 212 663 93 96
GSM : 0537 354 27 45
e-mail : ferahkarayel@yahoo.com