

ADLİ OTOPSİLERDE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONU SAPTANAN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of central nervous system infections in medicolegal autopsies

Ferah KARAYEL¹, Işıl PAKIŞ¹, Aydın SAV², Arzu AKÇAY TURAN¹, Gürsel ÇETİN³

Karayel F, Pakiş I, Sav A, Turan A A, Çetin G. Adli otopsilerde santral sinir sistemi enfeksiyonu saptanan olguların değerlendirilmesi. Adli Tıp Bülteni, 2004; 9 (1): 5-10.

ÖZET

Amaç

Çalışmada amacımız, retrospektif olarak santral sinir sistemi enfeksiyonlarının histopatolojik özelliklerini literatür bilgileri ışığında değerlendirmektir.

Gereç- Yöntem

1998-2002 yıllarında Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesinde otopsileri yapılan ve santral sinir sistemi enfeksiyonu saptanan 103 olgu çalışmaya alındı. Olgularımız yaş, cinsiyet, ölüm nedenleri (doğal ve travmaya bağlı ölümler) ve beyinde saptanan enfeksiyonun histopatolojik özellikleri açısından değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 103 olgunun %50,4'ü doğal, %49,6'sı travmaya bağlı gelişen komplikasyonlar sonucunda ölen olgulardı. Olgularımızın 85'i (%83,3) erkek, 18'i (%16,6) kadındı. Histopatolojik olarak, toplam 73 olguda (%70,87) menenjit saptandı. Bu grupta 60 olgu (%58,25) akut piyojenik (bakteriyel) menenjit, 8 olgu (%7,76) akut aseptik (viral) menenjit, 5 olgu (%4,85) granümatöz menenjit olarak değerlendirildi. Granümatöz menenjit olgularından birinde (%20) beyin sapı tutulumunun da eşlik ettiği nokardia enfeksiyonu, dördünde (%80) tüberküloz enfeksiyonu saptandı. 19 olguda (%18,44) ensefalit saptandı. Bu grupta 8 olgu nonspesifik ensefalit (%7,76), 5 olgu (%4,85) kuduza bağlı viral ensefalit, 1 olgu (%0,97) HIV'e bağlı ensefalit, 1 olgu (%0,97) progresif multifokal lökoensefalopati, 4 olgu

(%3,88) Prion hastalığı (Jacob-Creutzfeld) olarak değerlendirildi. Serimizde 3 olguda (%2,91) meningoensefalit, 6 olguda (%5,82) beyin absesi, 2 olguda da (%1,94) non-spesifik serebrit tespit edildi.

Sonuç

Santral sinir sisteminde enfeksiyon hastalıklarının patolojisi oldukça karmaşık ve sıklıkla birbirleriyle örtüşen tabloları içermektedir. Sonuç olarak, enfeksiyon hastalıklarının patolojisinde multidisipliner bir laboratuvar araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Santral sinir sistemi enfeksiyonları, otopsi

SUMMARY

The aim of our retrospective study is to present the histopathological features of central nervous system infections 103 central nervous system infections determined at autopsies, performed in Forensic Medicine Council from 1998 to 2002 were analysed. Cases were classified according to age, gender, microscopic features of brain infection and the cause of death.

Microscopically, cases were classified as encephalitis and meningitis. Also brain abscesses and serebritis were evaluated. In 50,4% of our cases the cause of death was natural, and 49,6% were classified as trauma complications. 85 were (83,3%) male and 18 (16,6%) were female. Microscopically we found meningitis at 73 cases (70,87%), 60 (58,25%) of them were bacterial in origin, 8 cases (%7,76%) were lymphocytic, 5 cases (4,85%) we-

1 Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, İstanbul

2 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

3 İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

re chronic granulomatous meningitis. One nocardia and 4 tuberculosis meningitis were found in chronic granulomatous meningitis group. 19 cases of encephalitis (18,44%) were found. Five cases (4,85%) were diagnosed as encephalitis due to Rabies, 1 case (0,97%) as HIV encephalitis, 1 case (0,97%) as PMLE, 4 cases (3,88%) as Prion disease and 3 cases (2,91%) had meningoencephalitis. Eight cases (7,76%) were classified as NOS encephalitis since any etiologic agent could be isolated. One of the 6 cases (5,82%) diagnosed as brain abscesses was mycotic. 2 cases (1,94%) with nonsuppurative serebritis were found.

Pathology of the central nervous system infections is very complex and overlapping. In conclusion, it needs a multidisciplinary laboratory investigations in the pathology of infections diseases.

Key words: Central nervous system infection, autopsy

GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin ve medulla spinalis kafatası ve vertebral kolon gibi kemik yapılar ya da meninks ve kan beyin bariyeri aracılığı ile dış ortamdan oldukça iyi sınırlanmış ve korunmuş yapılardır. Ancak, farklı organlardan hematogen ve komşuluk yoluyla ya da travma ve konjenital anomaliler nedeniyle enfeksiyon etkeni beyine ulaşabilir. Beyinde enfeksiyon gelişiminde enfeksiyöz ajanın natürü ve konağın savunma mekanizmalarının da rolü büyüktür (1).

Santral sinir sistemi enfeksiyonlarını klinik ve patolojik olarak menenjit ve ensefalitler olarak ayırmak mümkün, ancak, bu iki tabloya birlikte de rastlanabilir (2).

Santral sinir sistemi enfeksiyonları viral kaynaklı spontan iyileşme gösterebilen tablolardan ölümcül seyreden ya da ağır nörolojik sekeller bırakan durumlara kadar değişkenlik gösterebilir (1,2).

Tablo 1. Doğal ve doğal olmayan (travmaya bağlı) ölümlerin yaş gruplarına göre dağılımı

	Doğal ölüm (travmaya bağlı olmayan)	Doğal olmayan (travmaya bağlı) ölüm	Toplam
0-1 ay	1 (%0,97)	0	1 (%0,97)
2 ay-12 ay	6 (%5,82)	3 (%2,91)	9 (%8,73)
1-5 yaş	5 (%4,85)	1 (%0,97)	6 (%5,82)
6-10 yaş	1 (%0,97)	0	1 (%0,97)
11-17 yaş	5 (%4,85)	3 (%2,91)	8 (%7,76)
18-29 yaş	11 (%10,6)	13 (%12,6)	24 (%23,2)
30-39 yaş	5 (%4,85)	10 (%9,7)	16 (%15,52)
40-49 yaş	1 (%0,97)	6 (%5,82)	17 (%16,42)
50-59 yaş	5 (%4,85)	4 (%3,88)	9 (%8,73)
60 yaş üstü	1 (%0,97)	11 (%10,6)	12 (%11,65)
Toplam	52 (%50,48)	51 (%49,52)	103

Çalışmada amacımız, 1998-2002 yıllarında Adli Tıp Kurumunda yapılan travmaya bağlı ve travmaya bağlı olmayan otopsilerde sık karşılaşılan ve çoğu zaman ölümcül seyreden santral sinir sistemi enfeksiyonlarını yaş, cins, ölüm nedeni ve enfeksiyonun morfolojik özellikleri açısından değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1998-2002 yıllarında Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesinde otopsileri yapılan ve santral sinir sistemi enfeksiyonu saptanan 103 olgu çalışmaya alındı. Olgularımız yaş, cinsiyet, ölüm nedenleri ve beyinde saptanan enfeksiyonun histopatolojik özellikleri açısından değerlendirildi.

Olgularımız yenidoğan dönemi (0-1 ay), 2 ay-1 yaş, 1-5 yaş, 6-10 yaş, 11-17 yaş, 18-29 yaş, 30-39 yaş, 40-49 yaş, 50-59 yaş ve 60 yaş üstü olmak üzere gruplandırıldı.

Ölüm nedenleri açısından değerlendirildiğinde ise, doğal (travmaya bağlı olmayan) ve travmaya bağlı ölüm olguları şeklinde iki grupta ele alındı.

Beyinde saptanan enfeksiyonun histopatolojik bulguları açısından bakıldığında olgularımız menenjit (akut piyojenik (bakteriyel), akut aseptik (viral), granülomatöz) ve ensefalit grupları olarak ayrıldı. Bunlar dışında beyin abseleri ve serebrit olguları ayrıca değerlendirildi.

BULGULAR

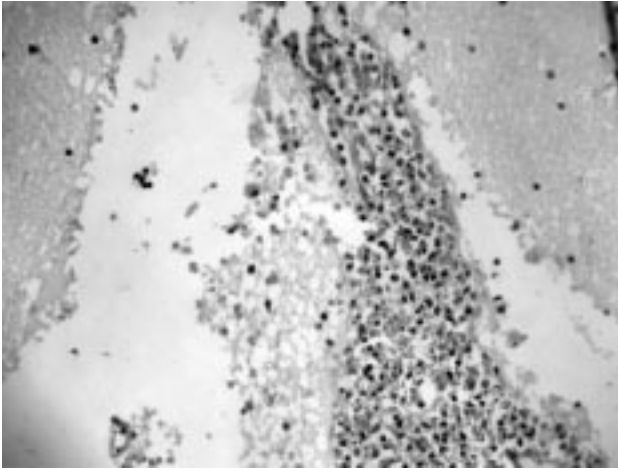
Çalışmaya alınan 103 olgunun %50,4'ü doğal (travmaya bağlı olmayan), %49,6'ı travmaya bağlı gelişen komplikasyonlar sonucunda ölen olgulardı. Olgularımızın 85'i (%83,4) erkek, 18'i (%16,6) kadındı. Olgularımızda sap-

Tablo 2. Doğal ve doğal olmayan (travmaya bağlı) ölümlerde santral sinir sistemi enfeksiyonlarının histopatolojik tanılara göre dağılımı

	Doğal ölüm (travmaya bağlı olmayan)	Doğal olmayan (travmaya bağlı) ölüm	Toplam
Süpüratif menenjit	22 (%21,35)	38 (%36,89)	60 (%58,25)
Lenfositik menenjit	4 (%3,88)	4 (%3,88)	8 (%7,76)
Granüloamatöz menenjit	5 (%4,85)	0	5 (%4,85)
Meningoensefalit	3 (%2,91)	0	3 (%2,91)
Ensefalit (NOS)	4 (%3,88)	4 (%3,88)	8 (%7,76)
Kuduz ensefaliti	5 (%4,85)	0	5 (%4,85)
Prion protein hastalığı	4 (%3,88)	0	4 (%3,88)
HIV ensefaliti	1 (%0,97)	0	1 (%0,97)
PML	1 (%0,97)	0	1 (%0,97)
Beyin absesi	2 (%1,94)	4 (%3,88)	6 (%5,82)
Serebrit	1 (%0,97)	1 (%0,97)	2 (%1,94)
Toplam	52 (%50,48)	51 (%49,52)	103

tanan ölüm nedenlerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 1’de görülmektedir.

Histopatolojik bulgular değerlendirildiğinde, toplam 73 olguda (%70,87) menenjit saptandı. Bu grupta 60 olgu (%58,25) akut piyojenik (bakteryel) menenjit (resim 1),

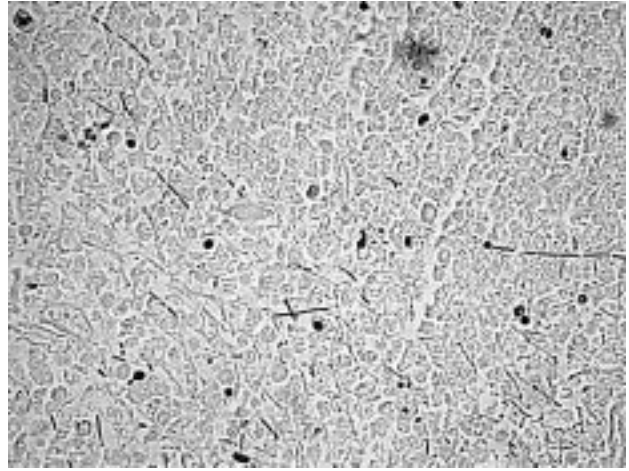


Resim 1. Akut piyojenik (bakteryel) menenjit (H.Ex400)

8 olgu (%7,76) akut aseptik (viral) menenjit, 5 olgu (%4,85) da granüloamatöz menenjit olarak değerlendirildi. Granüloamatöz menenjit olgularından biri beyin sapı tutulumunun da eşlik ettiği nokardia enfeksiyonu (resim 2), dördü akciğerde nekrotizan granüloamatöz inflamasyonla giden enfeksiyonun eşlik etmesi nedeniyle meningeal tüberküloz enfeksiyonu olarak değerlendirildi. Tüberküloz menenjit saptanan 2 olguda gelişmiş adheziv araknoidite bağlı non-komünikan tipte hidrosefali de

geç komplikasyon olarak yorumlandı.

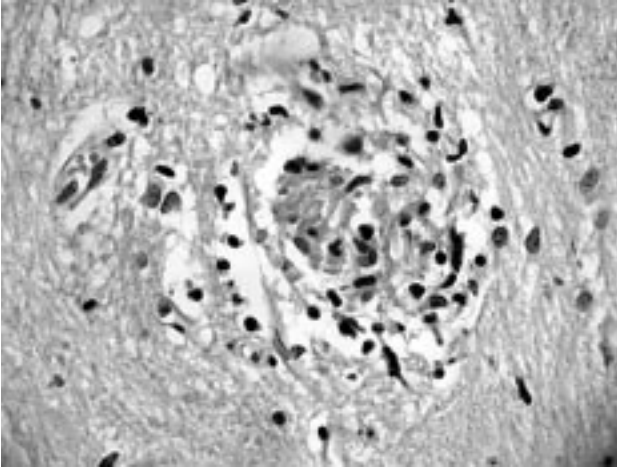
Diğer bir grupta toplam 19 olguda (%18,44) ensefalit saptandı. Bu grup içinde 5 olgu (%4,85) kuduzaya bağlı viral ensefalit, 1 olgu (%0,97) HIV’e bağlı ensefalit (resim 3), 1 olgu (%0,97) progresif multifokal lökoensefalopati



Resim 2. Nokardia enfeksiyonunda Ziehl Nelson boyası ile ince, dallanan, filamentöz yapıda mikroorganizma (Ziehl Nelson X200)

(resim 4) olarak değerlendirildi. Dört olguda (%3,88) histopatolojik bulgulara ek olarak immünohistokimyasal boyama yöntemiyle de desteklenmiş Prion protein hastalığı (Jacob-Creutzfeld hastalığı) saptandı (resim 5). Serimizde 3 olguda (%2,91) meningoensefalit tablosu görülmektedir.

Çalışmamızda 1 olguda mikotik abse olmak üzere toplam 6 olguda (5,82) beyin absesi, 2 olguda da (%1,94)



Resim 3. HIV ensefalitli olguda mikroglial nodül oluşumu (H.EX400)

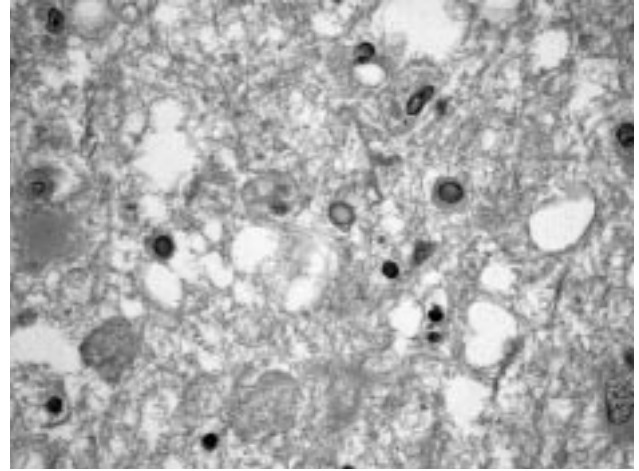
nonspesifik serebrit tespit edildi.

Histopatolojik bulgularla değerlendirilen santral sinir sistemi enfeksiyonlarının ölüm nedenlerine göre dağılımı Tablo 2’de görülmektedir.

TARTIŞMA

Menenjit terimi, leptomeninkslerin ve subaraknoidal mesafenin inflamasyonunu tanımlamaktadır. Çoğu vaka da etyolojik faktör enfeksiyöz ajan olmakla birlikte, bazı kimyasal ajanların da menenjit tablosu oluşturabilecekleri bilinmektedir. Beyin parankiminin yaygın enfeksiyonları ensefalitler olarak adlandırılmaktadır. Çok sayıda mikroorganizma bu enfeksiyona yol açabilmekte birlikte viruslar en sık neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Çoğu viral ensefalit vakası menenjitlerle birlikte görülür ve meningoensefalit adını alır (2). Santral sinir sistemi enfeksiyonları arasında en sık görülen menenjitler çalışmamızda %70,1 oranla olguların büyük kısmını oluşturmaktadır.

Enfeksiyöz ajanın travmaya bağlı nedenlerle intrakraniyal kompartmana girerek neden olduğu leptomeningeal enfeksiyonlar post-travmatik enfeksiyonlar olarak nitelendirilir (3). Serimizde doğal olmayan nedenlerle gerçekleşen travmaya bağlı ölümler olgularımızın %49,6’sını oluşturmaktadır. Bu olgularda santral sinir sistemi enfeksiyonları travmanın komplikasyonu olarak gelişmiştir. Çalışmamızda travmaya bağlı nedenle ölen 51 olgunun 38’inde akut piyojenik menenjit saptanmıştır. Buna karşın, akut aseptik (viral) menenjitin doğal ölüm ya da travmaya bağlı ölüm olgularımızdaki oranları farklılık göstermemektedir. Özellikle 2 ay-5 yaş grubunda sistemik viral enfeksiyonun (viral akciğer hastalıkları)



Resim 4. PMLE olgusunda beyaz cevherde oligodendrosit çekirdeklerinde intranükleer inküzyonlar (H.EX400)

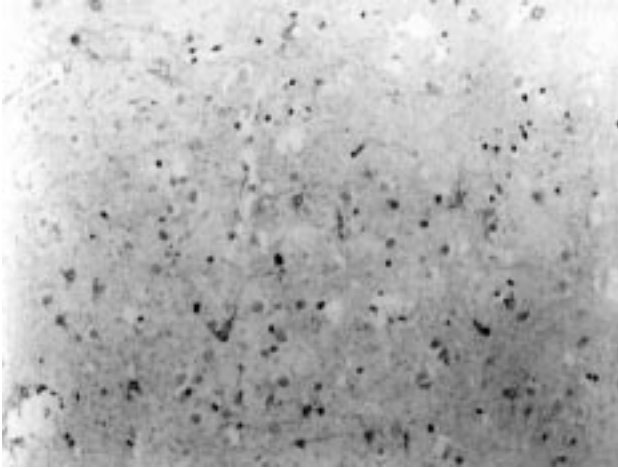
bir parçası olarak viral menenjitler sık görülmektedir.

Çalışmamızda viral menenjit olguları akut ya da kronik ayırımı yapılmaksızın tek grupta değerlendirilmiştir. Akut piyojenik menenjit olgularında kronik iltihabi hücre infiltrasyonunun olaya eşlik etmesi kronikleşme sürecini akla getirmektedir. Yine, viral menenjitlerde polimorf nüveli lökosit infiltrasyonunun tabloya eşlik etmesi de aktif kronik inflamasyonu düşündürmektedir.

Nicolosi ve arkadaşlarının 1935-1981 yıllarını kapsayan çalışmalarında, beyin absesi insidansı yıllık 100.000 kişide 1,3 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada beyin absesi saptanmış olan 38 olgunun 29’unda etken olarak streptokok grubu bakteriler saptanmıştır (4). Çalışmamızda 6 olguda abse, 2 olguda da serebrit saptanmış olup, etken saptanmamıştır.

Yaptığımız ayrıntılı literatür araştırmasında, kemik iliği transplantasyonu yapılmış ve HIV enfeksiyonu tespit edilmiş küçük otopsi vaka gruplarında gelişmiş olan beyin enfeksiyonları incelenmiştir. Kemik iliği transplantasyonu yapılmış olgularda en sık etken olarak mantar enfeksiyonlarına bağlı ensefalit görülürken, AIDS olgularından oluşmuş bir seride de toksoplazma, tüberküloz, CMV gibi fırsatçı enfeksiyon etkenlerine rastlandığı bildirilmektedir (5).

HIV ensefaliti subakut ya da mikroglial nodül ensefaliti olarak da tanımlanmaktadır. Özellikle serebellum ve beyin beyaz cevherde, bazal ganglionlarda ve talamusta çok sayıda mikroglial nodüller, multinükleer dev hücreler, myelin solukluğu ve astrositoz aydedici özellikleridir. Yapılan bir çalışmada, AIDS hastalarının %26’sında HIV’e bağlı ensefalit geliştiği bildirilmektedir (6). Serimizde yer alan HIV pozitifliği olduğu bilinen bir olguda



Resim 5. Jacob-Creutzfeldt hastalığında PrPsc pozitifliği (anti PrPscX200)

kortikal-subkortikal beyaz cevherde damarları kuşatan lenfositlerin ve histiyositlerin eşlik ettiği hücreyel infiltrasyon görülmektedir. Parenkim içinde gliozis ve mikrogliyal proliferasyon da saptanmıştır. Bu bulgularla olgu HIV'e bağlı subakut ensefalit ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürde bir DNA virusu olan Papovavirus grup B'nin yol açtığı progresif multifokal lökoensefalopati tablosuna çalışmamızda sadece bir olguda rastlanmıştır. Altı ay gibi oldukça kısa yaşam süresi olan ve komayla sonuçlanan bu olguların AIDS gibi immün yetmezlik tablolarıyla ilişkili oldukları bilinmektedir (12). Progresif multifokal lökoensefalopati insidansının AIDS epidemilerine bağlı olarak arttığı bildirilmektedir.1979-1994 yılları arasında ABD'de 3894 Progresif multifokal lökoensefalopati nedeni ölüm olgusu bildirilmiş olup, bu olguların %89'unun HIV pozitif oldukları saptanmıştır (7). Çalışmamızda saptanmış olan tek progresif multifokal lökoensefalopati olgusunda immün yetmezlik yönünde klinik veriye ulaşılamamıştır.

Bir başka ölümcül enfeksiyona yol açan ve zaman zaman ülkemizde de rastlanan kuduz virusuna bağlı ensefalomyelit dünya'da her yıl 50.000'den fazla insanın ölümüne yol açmaktadır (8). Kuduz virusu taze dokularda virolojik inceleme ile ya da formalin fikse parafine gömülü bloklardan alınan kesitlerde karakteristik sitoplazmik inklüzyonların görünmesi ile tanınır. Negri cisimcikleri olarak bilinen bu inklüzyonlar vakaların ancak %50-80'inde saptanabilmektedir (8). Dupont ve Earle'nin çalışmasında 49 vakanın %70,9'unda serebellum, hipokampus, medulla, serebral korteks nöronlarında saptanmıştır (9). Çalışmamızda kuduzla ilgili viral ensefalit tanısı alan 4 olguda korteks, serebellum, hipokam-

pus ve bazal ganglionlardaki nöronlarda yoğun biçimde Negri cisimciklerine rastlanmıştır.

Son yıllarda, nadir de olsa, ülkemizde saptanmaya başlanan prion protein hastalıkları da santral sinir sistemi enfeksiyon hastalıkları içinde önemli yer tutmaktadır. Serimizin kapsadığı 5 yıllık dönemde 5 olgu prion hastalıklarının en sık görüleni olan sporadik tipte Creutzfeldt-Jakob hastalığı tanısı almıştır. Son yıllarda gündeme gelen varyant tipe ülkemizde henüz rastlanmamıştır (10). Normalde nöronal hücre düzeylerinde varolan ve anti-apoptotik sinyal üretiminde rol oynayan PrPc çeşitli müstasyonlarla, bulaşıcı etkenlerle ya da kendiliğinden PrPsc formuna dönüşebilir ve bu da prion hastalık tablolarının oluşumuna yol açar (10,11). Olgularımızda frontal ve oksipital serebral kortekste farklı derecelerde spongioform değişiklikler ve nöron kaybı saptanmıştır. Kesin tanıya götürecek olan prion protein genindeki müstasyonun dokuda gösterilmesi pahalı bir yöntem olup, ülkemizde uygulanmamaktadır (12). Olgularımız için bu çalışma yurtdışında özel bir merkezde yapılmış ve enfeksiyonun varlığı immünohistokimyasal yöntemle kanıtlanmıştır.

Çalışmamızda, şuuru kapalı olarak yolda bulunduğu bilinen ancak ayrıntılı klinik verilere ulaşılamamış olan bir olguda beyin ve beyin sapı yerleşimli bir nokardia enfeksiyonu saptanmıştır. Etken konvansiyonel histokimyasal boyama yöntemi ile de gösterilebilmiştir. Sıklıkla immün yetmezlikli kişilerde saptanan bir mantar enfeksiyonu olan olgunun klinik verilerine ulaşılamamıştır.

Santral sinir sisteminde enfeksiyon hastalıklarının patolojisi oldukça karmaşık ve sıklıkla birbirleriyle örtüşen tabloları içermektedir. Çalışmada ulaştığımız sonuç, enfeksiyon patolojisinde rutin uygulamalarda kullanılması gereken bir alt yapının oluşturulmasıdır. Yüzyılın başında tanımlanmış Koch prensiplerine göre ele alındığında, etkenin dokuda tanımlanarak konvansiyonel histokimyasal yöntemlerle yapılacak çalışmalar, mikrobiyolojik yöntemlerle etkenin izolasyonu, kültürde üretilmesi ve hayvanda etkenin oluşturduğu doku reaksiyonlarının gözlenmesi gibi aşamalar gerçekleştiği takdirde tanıya yaklaşımda önemli yol katedilebileceği inancındayız. Bu nedenle enfeksiyon patolojisinde özellikle de santral sinir sistemi enfeksiyonlarında rutin uygulamalarda kullanılması gereken patoloji, mikrobiyoloji, genetik, immünoloji ve belki epidemiyoloji gibi tıp dallarının birlikteliğini gerektiren bir alt yapının oluşturulması ülkemiz için de giderek kaçınılmaz hale gelmektedir.

KAYNAKLAR

1. Love S, Wiley CA. Viral diseases in Graham DI, Lantos PL (eds): Greenfield's Neuropathology, vol 2. London: Arnold Publishers, 2002;1-70.
2. Cotran R, Kumar V, Robbins S (eds). Infectious diseases in Pathologic Basis of Disease. 5 th ed, W.B: Saunders Company, 1994;305-379.
3. Matschke J, Tsokos: Post-traumatic meningitis: histomorphological findings, postmortem microbiology and forensic implications. Forensic Sci Int 2001;115(3):199-205.
4. Nicolosi A, Hauser WA, Musicco M et al: Incidence and prognosis of brain abscess in a defined population: Olmsted County, Minnesota, 1935,1981. Neuroepidemiology 1991;10(3):122-31.
5. Peakman M, Vergani D (eds): Human immunodeficiency virus and AIDS in Basic and Clinical Immunology. 1 ed, London: Churchill Livingstone, 1997;277-286.
6. Lanjevar DN, Jain PP, Shetty CR: Profile of central nervous system pathology in patients with AIDS: an autopsy study from India. AIDS 1998;1(3):309-313.
7. Mossakowski MJ, Zelman IB: Pathomorphological variations of the AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Folia Neuropathol 2000;38(3):91-100.
8. Alan CJ, Hongtao Y, Ridaura C: Quantitative study of the infection in brain neurons in human rabies. J Med Virol 2001;65:614-18.
9. Iraj D: Is the Negri body specific for rabies. Arch Neurol 1975;32:75-79.
10. Ersoy G, Karayel F, Toprak S: Creutzfeldt-Jakob hastalığı; otopsi bulguları ve genel bilgilerin değerlendirilmesi. Adli Tıp Dergisi 2003;17:8-11.
11. DeArmond SJ, Prusiner SB: Etiology and pathogenesis of prion disease. Am J Pathol 1995;146:785-811.
12. Öz B, Ersoy G, Demirkesen C: Creutzfeldt-Jakob hastalığı: Otopsi bulguları ve literatürün gözden geçirilmesi. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2000;31(1):42-8.

İletişim adresi:

Uz.Dr Ferah Karayel
Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi
Esekapı/İSTANBUL
Tel: (212)5877000/235
E-posta: ferahkarayel@mynet.com