

İNSANLARDA GÖRÜLEN KRONİK BEYİN HASTALIKLARININ ETYOLOJİSİ ÜZERİNDE BUGÜNkü GÖRÜŞLERİMİZ

Dr.F.Tezok^(x)

ÖZET

Son on yılda insanlardaki kronik ensefalopatilerin etiyolojisi üzerindeki çalışmalar bir viral ajanın dejeneratif proçes ile ilgili olduğunu göstermiştir. En önemli nokta kuru, creutzfeld-jacob ve SSPE ye benzer insan hastalığının hayvanlara nakledilebilmesidir. Bu bize, kızamık gibi akut bir hastalığın seyri esnasında kronik ensefalopatilerde hiç olmazsa ikinci bir yavaş büyüyen virusla ilgili olduğunu gösterir.

SUMMARY

In the last ten years, studies on the etiology of chronic encephalopathies in man had been shown that a viral agent is concerned for degerative process. The most important point is kuru, creutzfeld-jacob and SSPE like human disease can be transmitted to animals. Which shows us at least a second slow growing virus related for chronic encephalitides during an acute illness like measles.

Son on yıl içinde insan ve hayvanlarda rastlanan çeşitli tipteki ansefalopatilerin yavaş üreyen (Slow growing) viruslarla ilişkisi üzerindeki çalışmalar oldukça ilginç sonuçlar vermiştir. Bu çalışmalar merkezi sinir sisteminin kronik tipteki ilerleyici bozukluklarının nedenini oldukça aydınlığa kavuşturmuştur.

(x) Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Kürsüsü
Öğretim Üyesi

Bilindiği gibi bu tip kronik hastalıklarda önemli görülen husus etken-host çatışmasında meydana gelen karşılıklı reaksiyonlardır. Özellikle Host'un virusa karşı gösterdiği reaksiyonun şiddeti meydana gelecek patolojik değişikliğin tipini tayin eder.

Bugüne kadar beyin dokusunda uzun süre sessiz yaşayan viruslar arasında enfeksiyöz mononükleoz, kızamık, kızamıkçık, herpes, hepatit enfeksiyöz sitomegalovirus, adenovirus, su çiçeği, siğil etkenleri saptanmıştır. Bunlar hücre içindeki hayatlarını bu dengeyi bozacak bir olayla karşılaşmadıkça uzun müddet sürdürebilmektedirler. Bugün nedenini bilmediğimiz bazı olaylar bu harmoniyi bozunca patolojik oluşumlara yol açar. İşte birçok ansefalopatilerin nedeni son yıllarda bu dengesizliğe bağlanmıştır. Dengenin nasıl bozulduğu ve faktörlerin neler olduğu henüz çözümlenmemiştir. Bu faktörler üzerinde düşünülen hususlar şunlardır :

- 1 - Yeni akut ikinci bir virus enfeksiyonu,
- 2 - Veya Latant bir virus enfeksiyonu,
- 3 - Bakteriyel veya protozoer enfeksiyonlarından biri,
- 4 - İmmunosuppressiv ilaçların kullanılması,
- 5 - Herhangi bir kronik enfeksiyon.

Muhtemelen bu faktörlerden biri dengesizliği oluşturabilmektedir. Bilindiği gibi fizyopatolojik olarak birçok kronik hastalıkların gelişimi şu yolları izlemektedir. Latant bir virus enfeksiyonu önce organizmada yerleştiği hücrelerde tahribatla antijenik değişikliklere yol açmakta, böylece bu hücrelerin antijenik yapısını yabancılaştırarak

organizmanın tanımadığı yabancı bir yapının gelişmesi ile karşıt reaksiyonlara yol açılmaktadır. Bu ise organizmayı kendine karşı otoimmün hale sokar. Böylece otoimmün mekanizma çalışarak virusla enfekte olmuş doku hücreleriyle benzerleri yıkıma uğrar. Bu yolla aktivasyon kazanmış latent virus enfeksiyonları akut olanlardan farklı kronik bir seyir gösterir. Örneğin kızamık enfeksiyonlarından sonra gelişen subakut sklerozan panensefalomyelitler gibi. Aşağıda bu konu üzerinde yapılan incelemelerin sonuçları kısaca özetlenecektir :

1. Kızamık Sonu Subakut Ansefalitleri (Subacute Sclerosing Panencephalitis):

Üzerinde en çok çalışılan bir konudur. Bu hastalığın viral etyolojisi 1933 yılında Dawson tarafından⁽¹⁾ ileri sürülmüştür. İlk başarılı viral araştırma Bouteille ve arkadaşları tarafından⁽²⁾ yapılmıştır. Sonrada Tellez-Nagel ve Harter⁽³⁾ SSPE li hastaların beyin hücrelerinde, elektron mikroskobu ile, paramikzovirüs grubuna ait nükleokapsid benzeri inklüzyon küşematı buldular. Bu bulgu Conolly ve arkadaşları⁽⁴⁾, Freeman ve ark.⁽⁵⁾, Legg ve ark.⁽⁶⁾ tarafından teyid edildi. Bu husustaki Koprowski'nin Wistar enstitüsündeki çalışmaları⁽⁷⁾ ile Katz'ın Kolombiya Üniversitesindeki⁽⁸⁾ araştırmaları duruma açıklık getirmiştir. Meulen ve ark.⁽⁹⁾ Almanya'da SSPE li hastaların beyinlerinde kızamık antijenlerinin mevcudiyetini ve serumlarında yüksek dozda kızamık antikörlerinin bulunduğunu saptadılar.

Bütün bu incelemeler gösteriyorki viral etyoloji fikrine rağmen SSPE li beyinden yapılan doku kültürleri

incelemeleri dokuda karakteristik sınırsız dev hücreleri ile birlikte sitopatik etki gelişimi göstermiştir. Floresan mikroskopi metodu ile de bu hücrelerde kızamık antijeni bulunduğu saptanmıştır. Elektron mikroskopisinde intranükleer veya sitoplazmik olarak paramikrovirus nükleokapsidlerine benzer yapılar görülmüştür. Ancak Koch pastulalarına uyacak bir virus izolasyonu henüz yapılmamıştır. Gelecekte tekniğin gelişmesi ile durum aydınlanacaktır. Saptanan bazı bulgularla sitopatik etki, dev hücrelerin gelişimi ve çekirdek-sitoplazma enklüzyonları meydana getirmeleri ve nihayet kızamığa karşı antikor oluşmasına sebep olmaları uyarıcıdır. Ayrıca hayvanlara geçirildikleri takdirde de onlarda antikor yapımını kamçılıyaktadırlar. Meulen'in laboratuvarlarında⁽¹⁰⁾ JAC (JACOB), LEC (Leucoencephalopathy) ve SSPE virusları, kızamığın Woodfolk ve Edmonston attenüe suşları ile kıyaslanmışlardı. Bu çalışmalara göre, JAC ve LEC virusları, klasik kızamık virusundan daha yavaş üremekte ve daha düşük enfeksiyozite gösteren partiküller geliştirmektedir. Hakiki kızamık virusları 48 saatte ürerken SSPE ve diğerlerinde bu üreme 72 saat veya daha sonra gelişmektedir. Virus partikülleri adedi de daha düşük olmaktadır. Bundan ötürü kızamık enfeksiyonunda sitoplazmik antijen gelişimi, enfeksiyonda 24 saat sonra SSPE virusunda ise buna karşılık 48 saat sonra çekirdekte meydana çıkarılabilmektedir.

Hayvanlar üzerinde bu konuda çeşitli çalışma grupları tarafından yapılan incelemelerde sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin Katz ve ark.⁽¹¹⁾ SSPE li beyin homojenatini ferretlere intraserebral zerkten sonra yavaş gelişen bir ansefalit oluşumunu başardılar. Bunların kuluçka devresi 5 ay bulunmuştur. Ansefalit ferret'ten ferrete nakledilebilmiş-

tir. Ayrıca bu etken Ramster, köpek, kuzu ve danalara^(12,13) ansefalit oluşturduğu halde SSPE nin hücreden temizlenmiş ekstraktı ile yalnızca bebe amsterlerde ansefalit gelişmektedir. Halbuki hiçbir kızamık virusu ansefalitojenik bulunmamıştır. SSPE ile yavru köpeklerde de 10-28 aylık kuluçkadan sonra özellikle beyin homojenati ile akut bir ansefalit gözlenmiştir⁽⁸⁾. Aynı bulgu SSPE virüsünü taşıyan hücreler dana ve kuzulara inokule edilerek 23-24 günlük kuluçka devresinden sonra da izlenmiştir. Buradaki nöropatolojik bulgular diffuz panansefalit, intranükleer enklüzyon, nöron kaybı yalnız bu hayvanların reaksiyon kapasitelerine bağlıdır. Bunlarda beyin kesitlerinde kızamık antijeninin mevcudiyeti saptanmış ve insan beyin dokusu, SSPE kültürlerinde indirekt olarak enfeksiyöz SSPE virusu tekrar izole edilmiştir.

2. Progressiv Mültifokal Löksansefalopatiler :

Yavaş üreyen virusların beyin dokusundaki iltihabi reaksiyonları sonucu gelişmektedir. Böyle ilerleyici multifokal lökoansefalopati, Hodgkin'li hastalarla Boeck sarkoidi, tüberküloz, lösemi, lenfomalı hastalarda da geliştiği ve elektron mikroskobu analizlerinde intranükleer papova virionları görüldüğü bildirilmiştir. Öldürücü seyir gösterdiği de belirtilmiştir. Son yıllarda Patgest ve arkadaşları⁽¹⁴⁾ ile Weiner ve ark.⁽¹⁵⁾ papova virusunu, progressif multifokal Leucoansefalopati beyinden de izole etmeyi başardılar. Fakat bu viruslar henüz idantifiye edilememiştir.

3. Kuru,Creutzfeld-Jakob Hastalığı :

Bu grupta yalnızca nöropatolojik değişikliklerle ispatlanmış insan beyni yavaş viral enfeksiyonları ele alınmıştır. Bunlardan bazılarıyla, deneysel hayvan nakli saptanmış olanlar tartışılmıştır:

İnsan ve hayvanlarda yavaş üreyen viruslarla oluşan bu enfeksiyonlarda görülen nöropatolojik bulgular iki tipte gözlenmektedir :

a - Birinci grupta SSPE (Subakut Scleroving Panencephalopathy de olduğu gibi). Genel iltihabi reaksiyonları ile karakterizedir. Perivasküler lenfoplazmositer infiltrasyon, nöronların piknozla kaybı ile demiyelinizasyon ve gliyal hücrelerin proliferasyonu gözlenir.

b - Scrapie; Mink ansefalopatisi kuru, Creutzfeld-Jakob hastalıklarında görülen şekilde substansiya grizeanın dejeneratif süngerleşme görünümü ile karakterize ve nöronlarda intrasellüler vaküolizasyonla birlikte jeneralize bir gliyoz gözlenir. Tipik örneği kuru, creutzfeld-jacob hastalığı gibi yavaş üreyen virus hastalıklarıdır. Bu grup hastalıklar duyarlı hastalara geçirilebilen dejeneratif hastalıklar olarak izlenmektedir. Enteresan olan tarafı ikinci gruptaki dejeneratif hastalıklar insanlardan hayvanlara geçirilebilmiş (Şempanze ve yeni dünya maymunları)⁽¹⁶⁾ tır. Bu hayvanlarda aylar bazen yıllarca sonra insanlardaki semptomlara benzeyen sinirsel bozukluk ve nöropatolojik değişiklikler gelişmektedir⁽¹⁷⁾ Ancak Nöropatolojik bulgular yönünden kuru ile Creutzfeld-Jakob hastalıkları arasında bir fark saptanamamıştır. Bundan ötürü Gajdusek'e göre bu iki hastalık birbirinin değişik şekilleri olması gerekir. Bugün için bu hastalıklar üzerindeki inceleme sonuçları, Scrapie'nin beyin dokusu süspansiyonlarının hayvanlardaki reaksiyonu olarak kabul edilmektedir. Ayrıca son yıllarda scrapie hastalığının farelere intikalinin sağlanması özellikle süratli tanımda yardımcı olmaktadır^(18,19). Filhakika nöronlarda

inklüzyon cisimlerinin saptanması bu tip hastalıkların çözümlenmesinde önemli bir aşama olmuştur⁽¹⁹⁾.

TARTIŞMA

Bugün ortaya çıkarılan SSPE virusu, hakiki kızamık virusundan başkadır. Nitekim SSPE li hastaların beyin dokularından, kızamığa benzer virus izolasyonu yapılmıştır. Bunun hakiki kızamık virusundan ayrı karakterli oluşu Koch postulalarına uygun bulunmayışı nedeni ile farklı virus olarak kabulü uygun görülmektedir. Bundan ötürü bu virus kızamıktan tamamı ile ayrıdır. Bunun mütasyone olmuş bir kızamık türü olup olmadığı henüz tartışma konusudur. Bu nedenle SSPE nin zoonotik bir virus olabileceği düşüncesi de terkedilmiş değildir. Brody ve Detels'e⁽²⁰⁾ göre SSPE, çoğunlukla şehirler dışında gelişen ve kaynağını zoonozlardan alan bir süperinfeksiyon olması muhtemeldir. Bu görüşe göre SSPE kızamık enfeksiyonunu takiben oluşan süperinfeksiyon sonucu SSPE ye sebep olmaktadır. Bu sonuncuların Pappova benzeri virus grubundan olduğu tahmin edilmektedir. Görüldüğü gibi yukarıda açıklanan hususlar bugünkü laboratuvar olanakları ile henüz katıyet ifade edecek bir duruma getirilememiştir. Ortada bir klinik bulgu gözlemi vardır. Fakat nedeni tam çözümlenmeden süratli karar vermek uygun düşmeyecektir.

Son on yıl içinde insanlarda görülen kronik ansefalopatilerin etkeni üzerindeki çalışmalar, sadece deneysel hayvan inokulasyonlarında başarılı sayılabilecek bir gelişme göstermiştir. Hayvanlarda gözlenen benzer nöropatolojik bulgularda bu husustaki tartışmalara hak verilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dawson, J.R.: Cellular inclusions in cerebral lesions of lethergic encephalitis. *Amer, J. Path.* 1933, 9, 7-16
2. Bouteille, M., Fontaine, C., Vedrenne, Cl., et Delarue, J.: Sur un cas d'encaphalite subaigue a inclusions. *Etude anatomoclinique et ultrasructurale. Rev. Neurol.* 1965, 113, 454-458
3. Tellez-Nagel, J. Harter, D.H.: Subacute sclerosing leucoencephalitis I. Clinicopathological, electron microscopic and virological observations. *J. Neuropath exp. Neurol.* 1966, 25, 560-581
4. Connolly, J.H., Allen, I.V., Hurwitz, L.J. and Millar, J.H.D.: Measles virus antibody and antijen in subacute sclerosing panencephalitis *Amer. J. Path.* 1967, 1, 542-544
5. Freeman, J.M., Magoffin, R.L., Lenette, E.H. and Herndon, R. M.: Additional evidence of the relation between subacute inclusion-Body encephalitis and measles virus. *Lancet* 1967, 12, 438-441
6. Legg, N.J.: Virus antibodies in subacute sclerosing panencephalitis: a study of 22 patients *Brit. Med. J.* 5 August, 1967, 350-352
7. Katz, M., Meulen, V. ter, Barbanti-Brodane, G. Kaprowski, H.: Diferences in the susceptibility of tissue cultures to SSPE viruses and measles virus. *Bact, Proc.*, 1970, 198
8. Katz, M., Kackel, Y.M., Müller, D., Meulen, V. ter and Koprowski, H.: Immunohistological, micrascopical and neurochemical

- studies on encephalitides. VII. Subacute sclerosing encephalitis (SSPE). Susceptibility of dogs to the (SSPE) virus: characterization of the infection and host response.
9. Meulen, V. ter, Katz, M. and Müller, D.: Subacute sclerosing panencephalitis A review: *Curr. Trop Microbiol. Immunol.* 1972, 57, 1-38
 10. Meulen, V. ter: Viral etiology of human chronic encephalopathy. *Am. Inst. Pasteur* 1972, 123, 521-536
 11. Katz, M., Rorke, L. B., Masland, W. S., Koprowski, H., and Tucker, S. H.: Transmission of encephalithogenic agents from brains of patients with SSPE to ferrets. *New England J. Med.* 1968, 279, 793-98
 12. Lèhrich, J. R., Katz, M., Rorke, L. B., Barbanti Brodano, G. and Koprowski, H.: SSPE Encephalitis in hamsters produced by viral agents isolated from human brain cells. *Arch. Neurol. Psichiy. (chic)* 1970, 23, 97-102
 13. Thein, P., Mayer, A., Meulen, V ter, Koprowski, H., Kackel, Y. M., Müller, D., Meyermann, R.: SSPE transmission of the virus to calves and lambs. *Arch. Neurol (chic)*
 14. Padgett, B. L., Walker, D. L., Zurhein, G. M. and Eckroade, R. J.: Cultivation of papova like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet* 1971, D, 1257-1260
 15. Weiner, L. P., Herndon, R. M., Narayan, O., Johnson, R. J. Shah, K., Rubinstein, L. J., Preziosi, T. J., and Conley, E. K.: Isolation of virus related to SV 40 from patients with progressive multifocal leucoencephalopathy. *New Engl. J. Med.* 1972, 286, 385-390

16. Gajdusek, D.C., Gibbs, C.J., Jr.: Transmission of 2 subacute spongiform encephalopathies of man (Kuru, Crautzfeld-Jacob disease) to new world monkeys. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1972, 235:104-105
17. Lampert, P.W., Gajdusek, D.C., and Gibbs, C.J., Tr.: Experimental spongiform encephalopathy (Creutzfeldt Jakob Disease) in chimpanzees. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1971, 30, 20-32
18. Field, E.J., and Shenton, B.T.: Rapid diagnosis of scrapie in the mouse, *Nature* 1972, 240, 104-106
19. Narang, H.K., Shenton, B.K., Giorgi, P.P. and Field, E.J.: Scrapie agent and neurones, *Nature.* 1972, 240, 106-107
20. Brody, J.A., Detels, R.: Subacute sclerosing Panencephalitis A zoonosis following aberrant measles. *Lancet.* 1970, 11, 500-501