

Köpek Yavrularında Hidrosefalusla İlişkili Periventriküler Lezyonların Değerlendirilmesi

Osman KUTSAL, Rıfki HAZIROĞLU, Tolga GÜVENÇ, Recai TUNCA
Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 17.10.2001

Özet: Çalışmada 1993-1994 yılları arasında nekropsi için getirilen üç köpek yavrusunda saptanan ve mezensefalik kanal malformasyonları sonu şekillendiği kabul edilen hidrosefalusa ilişkin divertikulum, yarık ve yırtık gibi periventriküler beyaz maddede gözlenen lezyonlar patolojik olarak tanımlandı. Her üç köpek yavrusunda da kafa kemiklerinde kubbeleşme mevcuttu. Kör olan hayvanlardaki morfolojik bozukluklar da hemen hemen benzerdi. Mezensefalik kanal malformasyonları ve tıkanmanın neden olduğu belirgin bir hidrosefalus tablosu dikkati çekti. Nukleus kaudatus, hipokampus, putamen ve serebellumda kompresyon atrofsi gözlemlendi. Beyinlerin ön kısımlarında serebral sulkus malformasyonları saptandı. Ependim hücrelerinde zayıflama, rejenerasyon, kireçlenme ve dökülmelere rastlandı. Nukleus kaudatus bölgesinde iki taraflı divertikül ve yarık oluşumları gözlemlendi. Rezidüel hemisferik doku ile internal kapsül ve putamenin kenarlarında yırtıklar dikkati çekti. Beyin omurilik sıvısının (BOS) basıncının neden olduğu perivasküler fibröz doku oluşumu, neovaskülarizasyon, kanama ve diffuz gliosis gibi bulgular da gözlemlendi. Sonuç olarak; periventriküler beyaz madde de gözlenen değişikliklerin, BOS'nın yapmış olduğu basınç sonu şekillendiği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Hidrosefalus, köpek yavrusu, periventriküler değişiklikler

Evaluation of the Periventricular Lesions Associated with Congenital Hydrocephalus in Puppies

Abstract: Hydrocephalus associated lesions such as diverticula, clefts and tears observed in periventricular white matter were studied pathologically in three puppies with necropsy between 1993 and 1994. Enlargement of the cranial vault was present in the puppies. The animals were blind, and their morphological alterations were similar. Marked hydrocephalus caused by mesencephalic canal malformations and obstruction was detected in all cases. Compression atrophy was seen in the nucleus caudatus, hippocampus, putamen and cerebellum in all animals. Cerebral sulci malformations were also detected in the cranial parts of the brain. Ependymal lesions consisting of attenuation, regeneration, calcification and desquamation were also observed. Bilateral periventricular diverticula and cleft formation were found in the area of the nucleus caudatus. Tears were seen within the residual hemispheric tissue and at the border of the internal capsule and putamen. Perivascular fibrous tissue formation, neovascularisation, haemorrhage and diffuse gliosis were other findings caused by the pressure of cerebrospinal fluids (CSF). Hence, we considered that all changes observed in the periventricular white matter of the puppies in this study were caused by CSF.

Key Words: Hydrocephalus, puppy, periventricular changes

Giriş

Çok genel olarak hidrosefalus, beyin-omurilik sıvısının (BOS) hacmindeki artış için kullanılan bir terimdir. Köpeklerin sinir sisteminde sıkça rastlanan konjenital bir malformasyon olduğu da bilinmektedir (1). Minyatür ırklarda ve brahisefalik tiplerde yüksek oranda görülmektedir. Bu malformasyon genellikle hemen doğumdan sonra kubbeleşmiş kafa yapısıyla dikkati çeker ve çoğunlukla mezensefalik kanal malformasyonlarıyla ilgilidir (1-3). Kanalda oluşan tıkanma ve stenozis gibi çok sayıdaki nedene bağlı olarak ventriküler BOS artar, oluşan artmış basınç telensefalondaki lateral ventrikülleri

genişletir. Bu şekilde oluşan hipertansif hidrosefalus, periventriküler beyaz maddede değişikliklere neden olur (2). Divertikulumların oluşumu enfeksiyöz ajanların oluşturduğu yangı ile ilişkilendirilir. Bu çalışmalarda yangının ependimal bariyeri zayıflatarak BOS'nın periventriküler dokuya basıncını artırdığı ve bunun sonucunda da ventrikülleri genişlettiği düşünülür (4-7). Bununla beraber, ependim hücrelerinin kaybı ve malformasyonu ile BOS'nın basıncına bağlı olarak şekillenen periventriküler iskemik bozukluklar bu değişikliklerin patogenezisinde temel noktayı oluşturmaktadır (8).

Köpeklerde hidrosefalus üzerine yapılmış sınırlı sayıda patolojik çalışma bulunmaktadır (9-11). Bu nedenle köpek yavrularında saptanan konjenital hidrosefalus ile BOS'nın periventriküler beyaz maddede neden olduğu değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı'na 1993-1994 yılları arasında nekropsiyeye getirilen üç köpek yavrusunda belirgin hidrosefalus saptandı. Yaşları 1.5, 2 ve 2.5 aylık olan köpeklerin ırkları sırasıyla kangal, puanter ve terrierdi. Hepsisi erkek olan her üç hayvanda da kubbeleşmiş kafa yapısı mevcuttu. Köpeklerden alınan radyografik filmlerin rehberliğinde kalvaryum, dikkatli bir şekilde kaldırıldı ve beyin çıkarılarak %10'luk nötral buffer formalinde bir hafta oda sıcaklığında tespit edildi. Daha sonra morfolojik bulgular kaydedildi. Periventriküler ve ventriküler değişiklikleri makroskobik olarak değerlendirmek için serebral hemisferlerin dorsal kısımları uzaklaştırıldı. Diseksiyon mikroskop (Olympos MTX) kullanılarak daha önce hazırlanan koronal kesitler subgros olarak değerlendirildi. Kalıntı hemisferik dokuların kalınlıkları dijital kumpas (Mitutoya, Japan) ile ölçüldü. Histolojik inceleme için beyinden hazırlanan doku örnekleri bilinen laboratuvar yöntemleri uygulanarak parafine gömüldü. Hazırlanan kesitler 8-10 µm kalınlığında kesildi ve hematoksilin eozin (HE) ile boyandı. Ayrıca seçilen bazı kesitler Klüver-Berrera, Gomori'nin retikulum boyası ve Holzer metodu ile de boyandı (12).

Bulgular

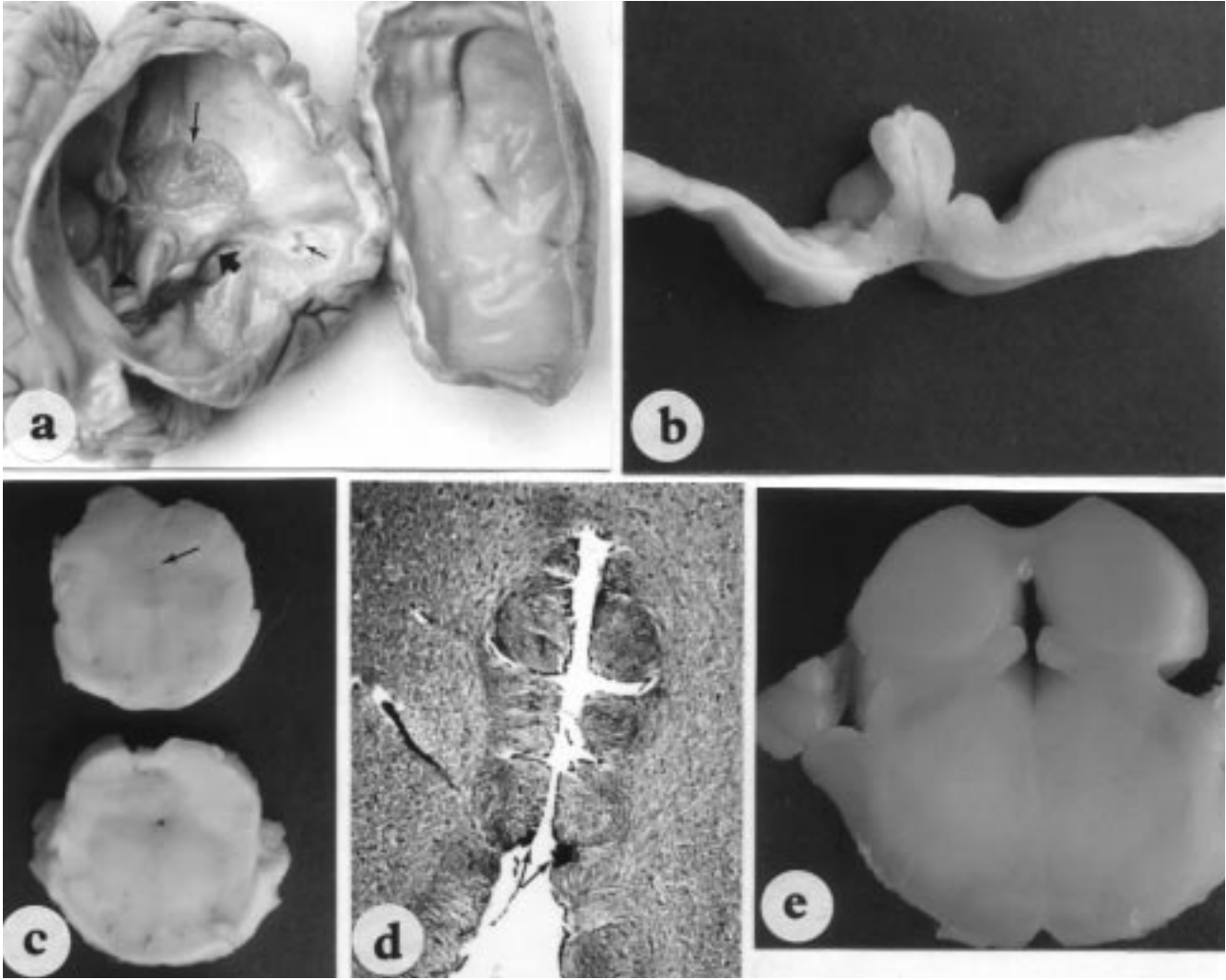
Alınan anamnezlerde hayvanların kör oldukları bildirildi.

Makroskobik ve subgros bulgular: Frontal bölge giruslarında makrogriden agriye değişen girus malformasyonları dikkati çekti. Her üç köpek yavrusunda da belirgin olarak genişlemiş lateral ventrikuluslar, septum pellucidum'un kaybı ve korpus kallozum ile periventriküler beyaz ve gri maddede atrofi gözlemlendi. Nukleus kaudatus ve kornu ammonis de atrofikti. Paryetal serebral korteksler incelmış olup genişlikleri 1 cm'nin altında idi (Şekil 1a). Beyin omurilik sıvısının oluşturduğu basınca bağlı olarak serebellum, korpora quadrigemina ve nukleus kaudatus'larda deformasyon

tüm olgularda gözlemlendi (Şekil 1b). Mezensefalik kanalda stenozis (olgu no 1 ve 3), interventriküler delikte çatıllanma (olgu no 2) ya da santral kanalda çatıllanma ve obstrüksiyon (olgu no 3) gibi bozukluklar sonu şekillendiği (Şekil 1c,d ve e) kabul edilen şiddetli bilateral hidrosefalus, hayvanların hepsinde mevcuttu. Ayrıca sringobulbi (olgu no 2) ve medulla spinalis'teki santral kanal yokluğu (olgu no 3) gibi malformasyonlara da rastlandı.

Periventriküler beyaz maddede dikkati çeken lezyonlar ise, yırtılmaların gözlemlendiği ya da gözlenmediği divertikulum ve yarıklanmalar ile özellikle bulbus olfaktorius ve lobus frontalis'lerde daha az olarak lobus parietalis ve lobus temporalis ile lobus oksipitalis'lerdeki kalıntı hemisferik dokular içerisinde 1-2 x 3-7 mm çaplarındaki kistik yapıları. Divertikulumlara çoğunlukla iki taraflı olarak nukleus kaudatus'ların kaudal kısımlarına komşu beyaz maddede rastlandı. Bunlar lateral ventriküllerden amigdalael bölgedeki periventriküler beyaz maddeye kadar uzanıyordu. Nukleus kaudatus'ların internal kapsüllerinde tek ya da çift taraflı yarıklar dikkati çekti. Bu yarıklar divertikulumlarla ilişkili değildi. Bir olguda (olgu no 1) nukleus kaudatus yüzeyindeki yırtılmaların yanısıra üçüncü ventrikülün tavanının açık olduğu dikkati çekti (Şekil 1a).

Mikroskobik bulgular: İncelenen hayvanların tümünde endim hücrelerinde kireçlenmeler (Şekil 1d), zayıflama (basık prizmatik, kübik ve yer yer de yassı görünümde), yer yer kayıplar (Şekil 2a) ve rejenerasyon görüldü. Subependimal olarak bazı bölgelerde yaygın bir astrositozisin yanısıra spongiöz odaklar da gözlemlendi. Bu tip değişiklikler özellikle periventriküler bölgelerde dikkati çekti (Şekil 2a). Subependimal rozet oluşumları (Şekil 2b) endimal zayıflama ve kayıpların olduğu bölgelerin alt kısımlarında dizi şeklinde sıralanmışlardı. Lateral ventriküllerdeki pleksus koroideus'lar da atrofikti. Subependimal beyaz maddedeki nekroz alanlarında yer yer aksonal dejenerasyonlar ve sferoidler ile az sayıda nöron nekrozlarına rastlandı (Şekil 2c ve d). Divertikulumların ventriküllerden periventriküler beyaz maddeye doğru olan uzantılarında endim hücrelerinde dökülme gözlemlendi. Divertikulumların kenar bölgelerinde kanama, hemosiderosis (Şekil 2b), vasküler tromboz ve endotelial hiperplazinin yanısıra damarlar çevresindeki bağ doku elemanlarında bir artış dikkati çekti (Şekil 3a).

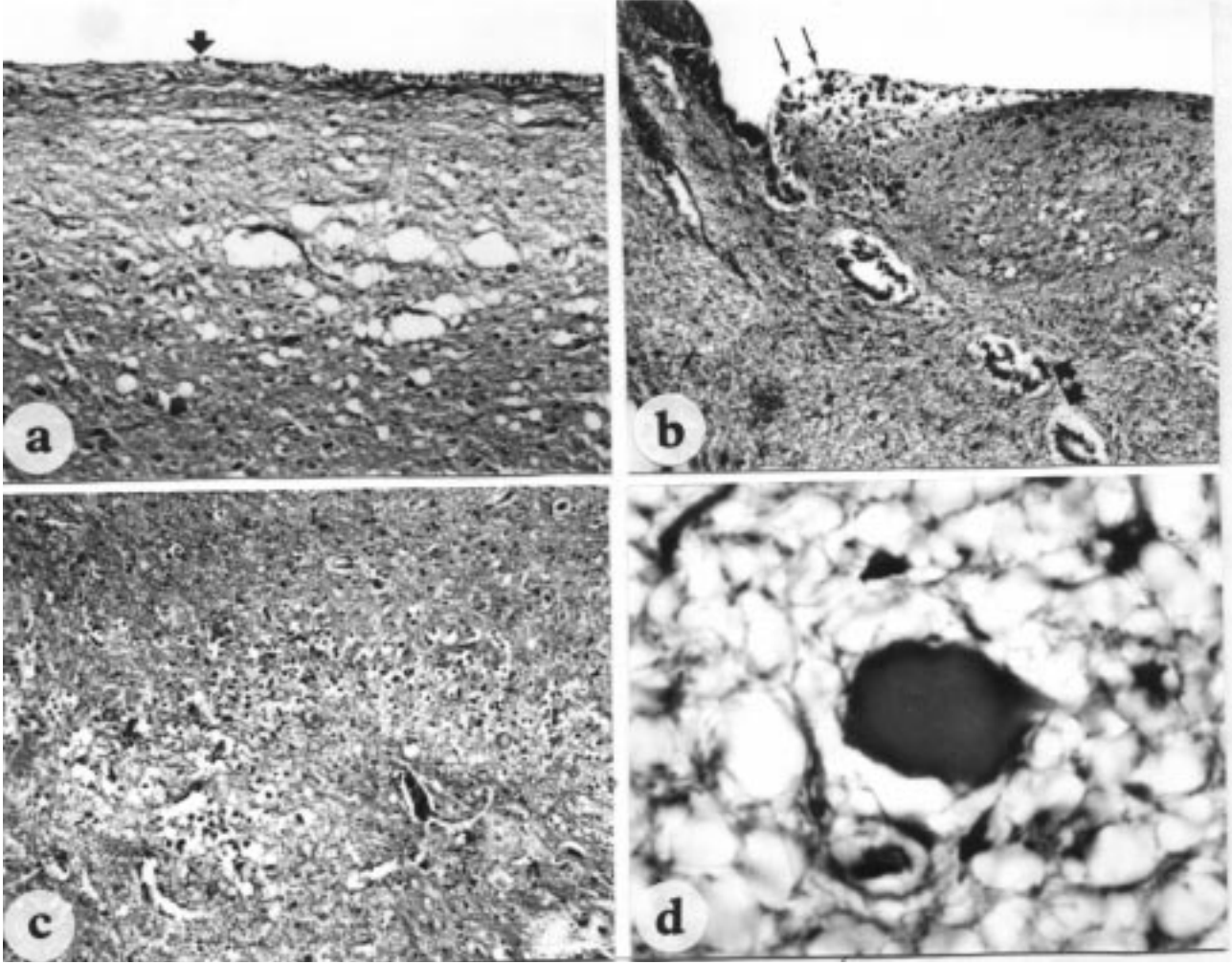


Şekil 1. a) Bilateral hidrosefalus. Rezidüel hemisferik doku incelmış ve septum pellucidum yok. Üçüncü ventrikülün tavanı açık (okbaşı) ve divertikül (kalın ok) şekillenmiş. Nukleus kaudatus (uzun ok) ve rezidüel hemisferik dokuda (küçük ok) yırtıklar. Olgu no: 1
 b) Nukleus kaudatus'ta basınca ilişkin asimetri. Olgu no: 3
 c) Mezensefalik kanalda obstrüksiyon ve stenozis (ok). Olgu no: 3
 d) Mezensefalik kanalda çatallanma ve ependim hücrelerinde kireçlenme (oklar) Olgu no:1, HE x 150
 e) Mezensefalik kanalda çatallanma ve dilatasyon. Olgu no: 2

İzole yarıklara nukleus kaudatus'un internal kapsülü ve putamende rastlandı. Bu tip yarıklar genellikle histolojik olarak ortaya kondu (Şekil 3b). Farklı devrelerden geçerek oluşan yarıklar, başlangıçta kanama, aksonal şişkinlik ve mikroglial reaksiyonla karakterize iken sonraları vasküler proliferasyon ve aksonofaji ile kendini gösterdi. İlerlemiş yarıklarda kenarlar astroglial hücrelerle döşeliydi. Bazen Virchow-Robin boşlukları genişleyerek kistik bir yapı oluşturmuştu (Şekil 3b).

Yırtılmalar ise nukleus kaudatus'un yüzeyindeydi (Şekil 3c). Bu bölgelerde belirgin malasinin yanısıra vasküler endotelial hipertrofi, neovaskularizasyon ve fibröz astrogliazis sonu şekillendiği kabul edilen fibrotik bir görünüm dikkati çekti (Şekil 3d). Olguların hiçbirinde gliozis (Şekil 3a ve c) dışında yangısal değişikliklere rastlanmadı.

Bir köpekte (olgu no 2) sringobulbi histolojik olarak da saptandı. Şekillenen tubüler kaviteyonun duvarları



Şekil 2. a) Ependim hücrelerinde dökülme. Ok, çıplak ventrikül duvarı ile kısmen sağlam görünümdeki ependim hücre sınırını gösteriyor. Subependimal spongiotik görünüm. Olgu no: 2. HE x 225
b) Periventriküler yerleşim gösteren subependimal rozetler (kalın oklar) ve hemosiderozis (küçük oklar). Olgu no: 3. HE x 175
c) Malasik değişiklikler, nöron dejenerasyonları ve diffuz gliozis. Olgu no: 2. HE x 175
d) Aksonal sferoid. Olgu no: 2. HE x 600

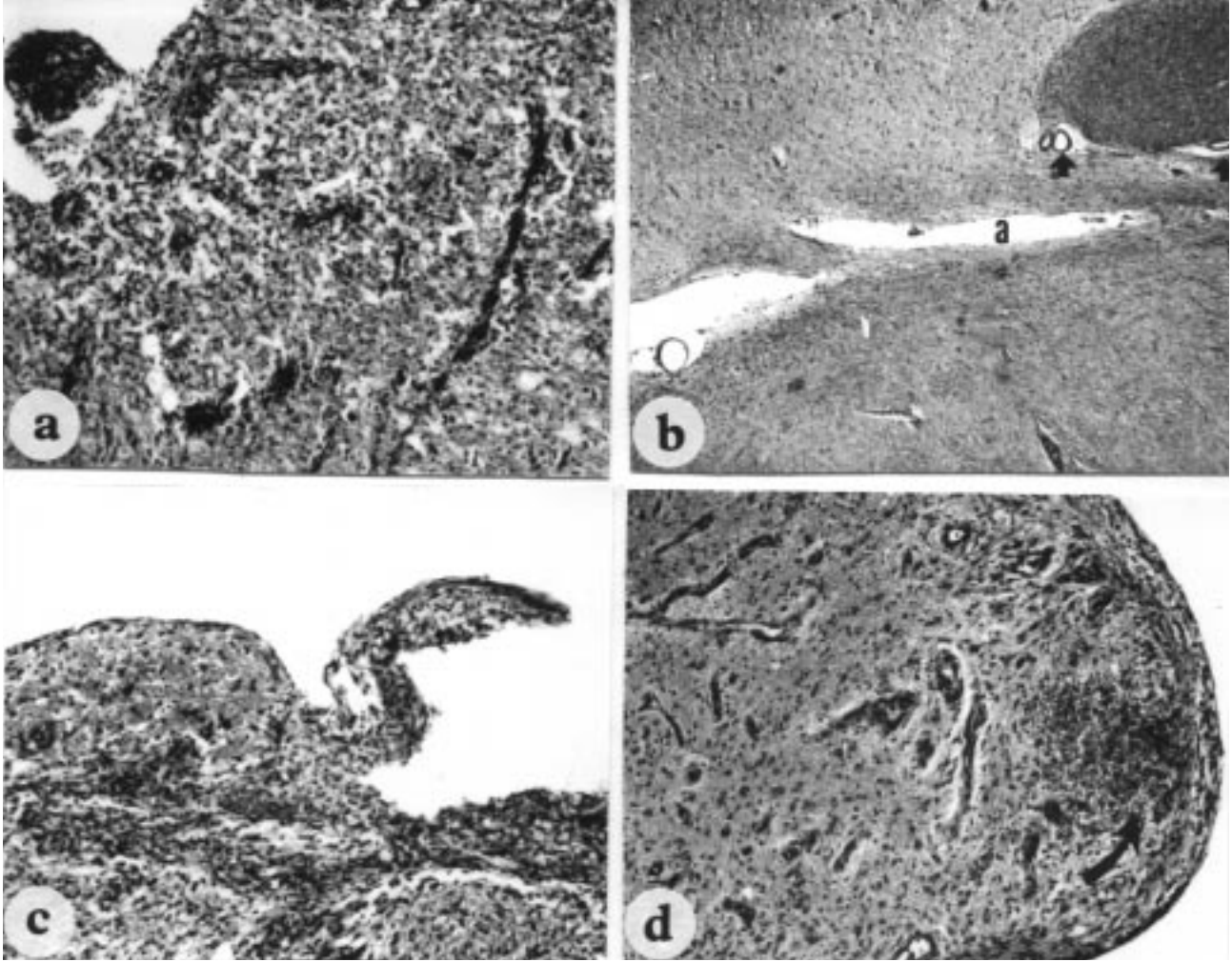
çıplaktı. Olayların hepsinde tıkanmış ya da daralmış kısımların ön bölümleri genişlemiş olup (hidromyeli) duvarlarındaki ependim hücreleri yer yer dökülmüştü. Medulla spinalis'teki santral kanalda da benzer görünüm dikkati çekti.

Tüm hayvanlarda optik disklerdeki damarlarda hiperemi ve ödem saptandı.

Tartışma

Köpeklerde gözlenen hidrosefalusların oluşumunda genellikle ventriküler sistemdeki obstrüktif değişiklikler

söz konusudur. Nedenleri arasında ise; tümöral oluşumlar (13), mezensefalik kanaldaki ependim hücrelerinin yangılarına neden olan parainfluenza virus enfeksiyonları (1,2,4-7), meninkslerin yangısı, mezensefalik kanal ile arahnoid villusların malformasyonları ve A vitamini yetersizlikleri sayılabilir (1,2). Çalışmadaki olgularda ise mezensefalik kanal malformasyonlarının bileşik olmayan obstrüktif hidrosefalus oluşumuna neden olduğu gözlenmiştir. Bileşik olmayan hipertansif hidrosefalus şeklinde ortaya çıkan bu hidrosefalus tipinde tıkanmanın yerine bağlı olarak tüm ventriküler sistemde (lateral, 3. ve 4. ventrikuluslar) genişleme görülmektedir (2). Ayrıca



Şekil 3. a) Subependimal diffuz gliozis, perivasküler fibrozis. Olgu no: 1, HE x 175
 b) Yarıklar (a), perivasküler boşlukların gelişimi sonucu oluşan küçük kistik alanlar (kalın oklar). Olgu no: 1, HE x 70
 c) Subependimal gliozis ve yırtık. Olgu no: 3, HE x 150
 d) Subependimal kanama odağı (eğri ok), perivasküler fibrozis ve neovaskülarizasyon. Olgu no 1, HE x 150

servikal ve lomber siringomyeli ile hidromyeli dikkati çeken diğer bulgulardandır (2,11). Çalışmadaki olgularda 4. ventrikülde genişleme ve siringomyeliye rastlanmamıştır. Ancak, tüm olgularda hidromyeli gözlenirken, siringobulbi bir olguda (olgu no 2) dikkati çekmiştir.

Köpeklerdeki hidrosefalusta şekillenen divertikülumların oluşumunda önemli olduğu bildirilen periventriküler ensefalitise (1,2,4-7) çalışmadaki olgularda rastlanmamıştır. Oluşan progresif serebrokortikal atrofinin, lateral ventriküllerdeki BOS'nın oluşturduğu genişleme sonucunda ortaya çıktığı kabul

edilmektedir. Buna bağlı olarak ventriküler sistemi döşeyen ependim hücrelerinde zayıflama, dökülme, rejenerasyon ve kireçlenme gibi değişiklikler dikkati çekmiştir. Sınırlı üreme yeteneğinde olan bu hücreler (8) oluşan şiddetli basınç nedeniyle yenilenememişler ve yerleri boş kalmıştır. Dolayısıyla ependim hücrelerinin bariyer görevi kaybolmuş ve serebral kortekse basınç direkt olarak yansımıştır. Bunun sonucunda da makroskobik olarak divertikülumlar oluşmuştur. Mikroskobik olarak ise BOS'nın oluşturduğu basınç; vasküler sistemde endotelial proliferasyon, hiperemi ve vasküler trombozis gibi dolaşım bozukluklarına neden

olmuştur. Sonuç olarak ödem ve kanama ile malasik değişiklikler şekillenmiştir. Oluşan iskemik değişikliklerin genişlemesine bağlı olarak malasik bölgelerdeki gitter hücrelerinin aktiviteleri sonunda yarıklanmalar daha sonra ise yırtılmalar oluşmuştur. Diğer taraftan optik diskte gözlenen vasküler değişiklikler de artmış intrakranial basıncın göstergelerinden biri olarak dikkati çekmiştir. Burada açıklanmaya çalışılan değişikliklerin patogenezi benzer bir yaklaşım Wünschmann ve Oglesbee (11) tarafından kaydedilmiştir, ancak orada sunulan olgularda periventriküler ensefalitise rastlandığı bildirilmektedir. Ayrıca perivasküler fibrozis ve

neovaskülarizasyondan hiç bahsedilmemiştir. Karsai ve ark., (14) ise sadece perivasküler fibrozisi tanımlamış olup diğer bulguları gözlemlememiştir. Çalışmada ise periventriküler ensefalitis tablosu gözlenmemesinin yanısıra perivasküler fibrozis ve neovaskülarizasyon belirgin olarak dikkati çekmiştir.

Sonuç olarak; sunulan olguların patogenezi mezensefalik kanal malformasyonlarına bağlı olarak ventriküler sistemdeki artmış BOS'nın neden olduğu vasküler değişiklikler sonu bileşik olmayan hipertansif konjenital bir hidrosefalusun şekillendiği kabul edilmiştir.

Kaynaklar

1. Milli, Ü.H., Hazıroğlu, R.: Veteriner Patoloji. In: *Sinir Sistemi*, 1.Cilt, Medipres, Malatya, 2000, s: 248-250.
2. DeLahunta, A.: Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology, Second Ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1983, p: 30-52.
3. Selby, L.A., Hayes Jr., H.M., Becker, S.V.: Epizootic Features of Canine Hydrocephalus, *Am. J. Vet. Res.*, 1979; 40: 411-413.
4. Baumgartner, W.K., Krakowka, S., Koestner, A., Evermann, J.: Ultrastructural Evaluation of Acute Encephalitis and Hydrocephalus in Dogs Caused by Canine Parainfluenza Virus, *Vet. Pathol.*, 1982; 19: 305-314.
5. Cantile, C., Arispici, M., Modenato, M., Fatzer, R.: Hydrocephalus with Periventricular Encephalitis in the Dog, *J. Vet. Med. A*, 1997; 44: 565-601.
6. Higgins, R.J., Vandeveld, M., Braund, K.B.: Internal Hydrocephalus and Associated Periventricular Encephalitis in Young Dogs, *Vet. Pathol.*, 1977; 14: 236-246.
7. Wouda, W., Vandeveld, M., Kihm U.: Internal Hydrocephalus of Suspected Infectious Origin in Young Dogs, *J. Vet. Med. A*, 1981; 28: 481-493.
8. Sarnat, H.B.: Ependymal Reactions to Injury: A Review, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1995; 54: 1-15.
9. Del Bigio, M.R.: Neuropathological Changes Caused by Hydrocephalus, *Acta. Neuropathol.*, 1993; 85: 573-585.
10. Del Bigio, M.R., da Silva, M.C., Drake, J.M., Tuor, U.I.: Acute and Chronic Cerebral White Matter Damage in Neonatal Hydrocephalus, *Can. J. Neurol. Sci.*, 1994; 21: 299-305.
11. Wünschmann, A., Oglesbee, M., Periventricular Changes Associated with Spontaneous Canine Hydrocephalus, *Vet. Pathol.*, 2001; 38: 67-73.
12. Drury, R.A.B., Wallington, E.A.: Carleton's Histological Technique, Fourth Ed., Oxford University Press, London, 1976.
13. Graham, J.C., O'Keefe, D.A., Walling, M.A., Oluoch, A.O.: Lymphosarcoma Causing Acquired Obstructive Hydrocephalus in a Dog, *Can. Vet. J.*, 1992; 33: 669-670.
14. Karsai, F., Mészáros, J.M., Komar, G., Papp, L.: Besondere Symptome und morphologische Veränderungen bei der Hirnwassersucht der Hunde, *Kleintierpraxis*, 1990; 30: 5-10.