

## BEYİNDE VASKÜLER MALFORMASYONA BAĞLI KANAMA NEDENİ İLE ANİ ÖLEN ÜÇ OLGU SUNUMU

Three case reports of sudden death as a result of hemorrhage related to vascular malformation of brain

Işıl PAKIŞ\*, Arzu Akçay TURAN\*, Ferah KARAYEL\*, Aydın SAV\*\*, Gürsel ÇETİN\*\*\*

*Pakiş I, Turan A A, Karayel F, Sav A, Çetin G. Beyinde vasküler malformasyona bağlı kanama nedeni ile ani ölen üç olgu sunumu Adli Tıp Bülteni, 2003; 8 (1): 20-24.*

### ÖZET

Santral sinir sisteminde görülen damar anomalileri; beyindeki damarlanma bozuklukları sonucu oluşurlar ve otopsielerde tesadüfen saptanan küçük lezyonlardan, öldürücü kafa içi kanamalara neden olan büyük lezyonlara kadar farklı şekillerde görülebilirler. Çalışmamızda 1998-2003 yılları arasında Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesinde ani ölüm nedeni ile otopsi yapılan ve ölüm nedeni beyinde vasküler malformasyona bağlı subaraknoidal ve intraserebral kanama olarak değerlendirilen üç olgu ele alındı. Olgularımızın yaşları 16-29 arasında olup, ikisi erkek, biri kadındı. Makroskopik incelemede, beyin ve beyincik kıvamında yumuşama, lgulardan birinde sağ parietal lob yerleşimli, diğer ikisinde de beyincik ve beyin sapı yerleşimli parankim içi, intraventriküler ve subaraknoidal kanama alanları saptandı. Mikroskopik incelemede, beyin parankimi içinde yerleşmiş birbirleri ile ilişkili ve kıvrıntılı sırt sırta vermiş damar yapıları izlenmekteydi. Damarların bir kısmı ince duvarlı ve venöz yapıda olmakla birlikte, çoğu özellikleri seçilemeyen (ambiguous) damarsal yapılardan oluşmaktaydı. Damarlar arasında nöral doku seçilebilmekteydi. Makroskopik ve mikroskopik bulgular eşliğinde olguların ikisi arteriovenöz malformasyon bağlı subaraknoidal ve intraserebral kanama olarak değerlendirildi. Olgularda ölümün vasküler malformasyona bağlı patolojik beyin kanaması sonucu meydana gelmiş olduğu saptandı. Farklı klinik seyir gösteren, bir kısmı ise klinik sessiz kalabilen bu olgular adli tıp pratiğinde ani ölüm nedeni olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu olgu sunumunun amacı nedeni açıkça ortaya konamayan ölüm olgularında sistematik

otopsinin tıp ve adalet açısından değerini bir kez daha vurgulamaktır

**Anahtar kelimeler:** Arteriovenöz malformasyon, ani ölüm, otopsi

### SUMMARY

Vessel abnormalities seen in the central nervous system are the result of vascular malformations in brain and can be observed in various forms like little lesions determined at the autopsy to lesions leading to fatal intracranial haemorrhages. Our study includes three sudden death cases which were autopsied between 1998-2003 at the Morgue Specialization Department of the Council of Forensic Medicine. Cause of death was subarachnoidal and intracerebral haemorrhage due to vascular malformation in brain for all three cases. Age of our cases were between 16 to 29, two of them were male, and one was female. Macroscopic examination revealed softening of brain and cerebellum consistency, and inner parenchymal, intraventricular and subarachnoid hemorrhage areas with localisation on right parietal lobe in one case, and with localisation on cerebellum and brain stem in two cases. Microscopic examination showed folded vessel structures, connected and back to back with each other in brain parenchyma. Some of the vessels were thin walled and venous, but most of them were composed of ambiguous vessel structures. Neural tissue could be differentiated between vessels. According to macroscopic and microscopic findings, the cases were considered as arteriovenous malformation, and related were subarachnoid and intracerebral hemorrhage. De-

\* Uzm. Dr. Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi, İstanbul

\*\* Prof. Dr. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

\*\*\* Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı

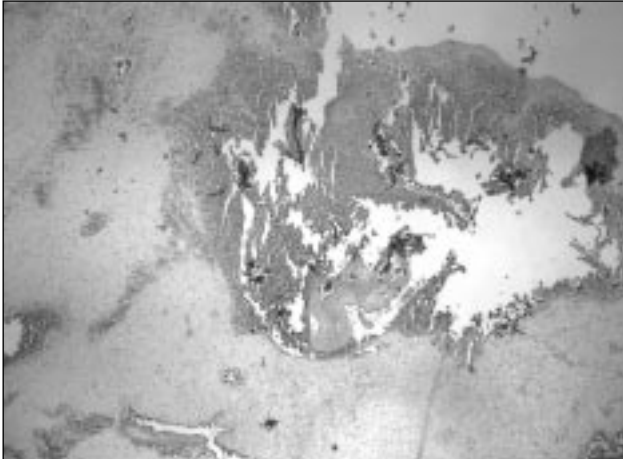
ath occurred as pathological cerebral hemorrhage related with vascular malformation. These cases with various clinical progress, and occasionally clinically asymptomatic, can be seen as a cause of sudden death in our forensic medical practice. The aim of this case report is to emphasize the medical and legal importance of autopsy in uncertainty of death cause.

**Key words:** Arteriovenous malformation, sudden death, autopsy

## GİRİŞ

Santral sinir sisteminde görülen damar anomalileri; beyindeki damarlanma bozuklukları sonucu oluşurlar ve otopsielerde tesadüfen saptanan küçük lezyonlardan, öldürücü kafa içi kanamalara neden olan büyük lezyonlara kadar farklı şekillerde görülebilirler (1).

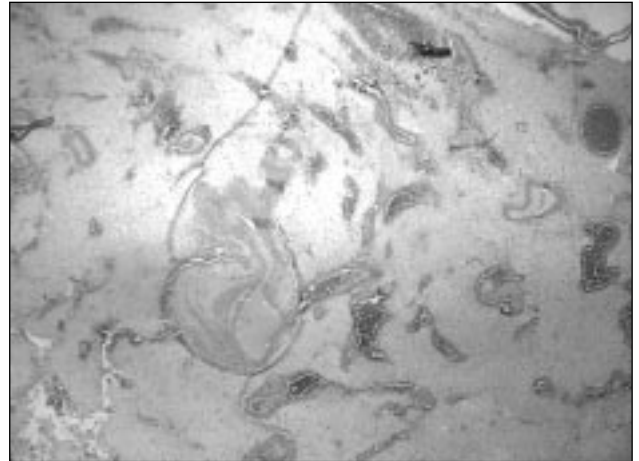
Beyindeki damar anomalilerinin varlığı yaklaşık yüz yıldan beri bilinmektedir. İlk defa 1920 yılında Landau, Cushing ve Bailey otopsi materyelinde bu lezyonları tanımlamışlardır (2). 1966 yılında McCormick bu lezyonların histopatolojik sınıflamasını yapmış, 1984’de de bu sınıflamayı modifiye etmiştir. Bu çalışmaya göre serebrovasküler malformasyonlar dört ana grupta toplanırlar. Bunlar arterivenöz malformasyonlar (AVM), kavernöz angiomas (KA), venöz angiomas, kapiller telenjektazilerdir (1,2).



Resim 3. Değişik çaplarda damar yapıları ve intraserebral kanama alanları (HEX200).

Arteriovenöz malformasyonlar (AVM); beyindeki vasküler malformasyonların en önemli tipini oluştururlar. Patolojik olarak, şekilsiz, kıvrıntılı, sayıca artmış damar yapılarından oluşan, klinik olarak belirgin kanamanın eşlik ettiği konjenital bozukluklardır. Erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazla görülür. Sıklıkla serebral yarım küreler, orta serebral arterin posterior dallarının kan-

landırdığı sahalar, orta beyin, serebellum ve beyin sapında saptanırlar. Mikroskopik incelemede, değişik çaplarda arter ve venler ile ne arter ne de ven olan transizyonel formda düzensiz dağılmış damarlar görülür. Vasküler yapılar arasında beyin parankimi izlenir. Ayrıca, eski ve yeni kanamalar, kalsifikasyon, tromboze malforme damarlar, fibrozis ve reaktif gliozisi içine alan sekonder değişiklikler görülebilir. AVM’lerin klinikte görülen en sık belirtisi, on yaşından sonra oluşan spontan beyin kanamasıdır. Lezyonlar genellikle 20-30 yaş arası bulgu verirler.



Resim 1. Beyin parankimi içinde kalın ve ince duvarlı değişik şekil ve çaplarda damar yapıları (HEX200).



Resim 2. Kalın duvarlı ambiguous özellikte damar, çevrede ince duvarlı elastik lif içeren arteriyel özellikte damar yapıları (EVGX200).

Boyutlarına göre intraserebral ve subaraknoidal kanamaya neden olurlar. Olguların %10’undan fazlasında Willis poligonundaki sakküler anevrizmalar tabloya eşlik eder (1,3-5) Kavernöz angiomas; genellikle mikst vasküler lezyonlara eşlik edebildikleri halde %15 olguda tek başına da saptanabilirler. KA damarlarının arasında nöral doku-

nun görülmemesi ya da çok az oranda görülmesi AVM ile ayırıcı tanı da önemlidir. KA %13-33 oranında multipl lezyonlar şeklinde de karşımıza çıkabilir (6).

Şüpheli ölüm olgularında, gerçek ölüm nedenini ortaya koymak, olayın adli boyutunu doğru bir şekilde değerlendirmek açısından önemlidir. Bu olgu sunumunun amacı nedeni açıkça ortaya konamayan ölüm olgularında sistematik otopsinin tıp ve adalet açısından değerini bir kez daha vurgulamaktır.

## OLGU SUNUMU

Çalışmamızda 1998-2003 yılları arasında Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesinde ani ölüm nedeni ile otopsi yapılan ve ölüm nedeni beyinde arteriovenöz malformasyona bağlı subaraknoidal ve intraserebral ka-

ince duvarlı ve venöz yapıda olmakla birlikte, çoğu özellikleri seçilemeyen (ambiguous) damarsal yapılardan oluşmaktaydı. Damarlar arasında nöral doku seçilebilmekteydi. Ayrıca, hemosiderin yüklü makrofajlar, gliozis ve vasküler skleroz görülmekteydi. Makroskopik olarak saptanan subaraknoidal ve intraparaknoidal kanama alanları mikroskopik olarak da doğrulandı. Makroskopik ve mikroskopik bulgular eşliğinde olgular arteriovenöz malformasyona bağlı subaraknoidal ve intraserebral kanama olarak değerlendirildi. Olgularda ölümün vasküler malformasyona bağlı patolojik beyin kanaması sonucu meydana gelmiş olduğu saptandı.

Olgulara ait klinik, makroskopik ve mikroskopik bulgular tablo I ve II'de görülmektedir.

Tablo I. Klinik ve makroskopik bulgular

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Yaş	16	29	28
Cins	Kadın	Erkek	Erkek
Klinik	Evde ölü bulunma	Tekrarlayan baş ağrısı	Bilinmiyor
Yerleşim Yeri	Serebellum	Sağ parietotemporal	Serebellum
Çap	3cm	4cm	5cm

Tablo 2. Histopatolojik bulgular

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Gliososis	+	+	-
Hem. yük. mak.	+	+	-
Vaskülit	+	-	-
Vasküler skleroz	+	+	-
SAK	+	+	+
İSK	+	-	+
Lenfositik menenjit	-	+	-
Vazojenik ödem	-	+	-

Hem.yük.mak.:Hemosiderin yüklü makrofajlar SAK:Subaraknoidal kanama İSK:İntraserebral kanama

nama olarak değerlendirilen üç olgu ele alındı. Olgularımızın yaşları 16-29 arasında olup, ikisi erkek, biri kadındı. Makroskopik incelemede, beyin ve beyincik kıvamında yumuşama, olgulardan birinde sağ parietal lob yerleşimli, diğer ikisinde de beyincik ve beyin sapı yerleşimli parankim içi, intraventriküler ve subaraknoidal kanama alanları saptandı.

Mikroskopik incelemede, beyin parankimi içinde yerleşmiş birbirleri ile ilişkili ve kıvrıntılı sırt sırta vermiş damar yapıları izlenmekteydi. Damarların bir kısmı

## TARTIŞMA

Arteriovenöz anevrizma ya da angioma olarak da adlandırılan AVM'ler en sık ikinci ve üçüncü dekada öldürücü olabilen kafa içi kanamalarla karşımıza çıkan konjenital malformasyonlardır (5).

AVM 'ların oldukça nadir görülmesi ve asemptomatik olguların varlığı hastalığa yönelik gerçek prevalansın ortaya konmasını güçleştirmektedir. Çoğu otopsi çalışmasında prevalans 500-600/100.000 olarak bildirilmekte-

dir (7). Karhunen ve arkadaşlarının medikolegal otopsi-lerde postmortem angiografi kullanarak yaptıkları çalış- malarında, AVM insidansı %0,06 olarak saptanmıştır (8). Bu bulgu da postmortem angiografinin AVM tanısında duyarlılığının düşük olduğunu göstermektedir. Farklı se- rilerde AVM'lerin kanama oluşturma oranı %30-82 ara- sında değişkenlik göstermektedir (7).

Çoğu AVM supratentoryal yerleşimli olup, serebral hemisfer yüzeyi, bazal ganglionlar, talamus, dura ve lep- tomeninkste saptanabilir. Lobato ve arkadaşlarının çalış- masında 10 olgudan üçünde pons ve serebellum yerleşim- li oldukları görülmüştür (9). Çalışmamızdaki olgulardan ikisi serebellum, biri serebral hemisfer yerleşimi göster- mekteydi.

Bazı AVM'lar otopside rastlantısal olarak saptanabi- leceği gibi, bu lezyonların çoğu 2-4. dekadlarda tekrarlan- yan subaraknoidal ve intraserebral kanamalarla karşımı- za çıkar. Diğer sık rastlanan semptomlar arasında nöbet- ler, baş ağrısı, aquadukt tıkanmasına bağlı hidrosefali ve değişken fokal nörolojik defisitler sayılabilir (5). Olgula- rımızın klinik bulguları Tablo I'de özetlenmiştir. Dikkat çekici biçimde olgularımızın hiçbiri klinik olarak AVM tanısı almamıştır.

Puberte ve gebelikteki hormonal etkiler bu lezyonla- rın kanama eğilimlerini artırabilir (5). Çalışmamızda yer alan olgulardan biri puberte döneminde olup, diğerleri genç erişkin grubundadır.

AVM damarlarının sadece küçük bir grubu normal media ve elastik tabaka içerip, normal bir duvar kalınlı- ğına sahiptir (4). Büyük çoğunluğunda damar duvarları kalınlaşmış olup, makroskopik olarak arter gibi görülen venler saptanır. Bu durum 'arterializasyon' olarak tanımlanır. Arteryel damarlarda elastik tabakanın devamlılığı bozulmuş olabileceği gibi, media tabakası da farklı kalınlıklarda görülebilir. Venlerde media tabakasında düz kas hücreleri ve elastik lifler arasında geniş kollagen demet- ler görülebilir. Mandybur ve arkadaşları bu damarlarda ender olarak hyalen degenerasyon, ateroskleroz, trom- boz, kalsifikasyon ve ossifikasyon gibi değişiklikler sap- tamışlardır (4). Çalışmamızda 1 ve 2 nolu olgularda he- mosiderin yüklü makrofajlar, beyin parankiminde gli- ozis ve vasküler skleroz saptanmıştır. Ayrıca, 1 no'lu olguda vaskülit, 2 no'lu olguda menenjit görülmüştür.

Vasküler malformasyonlar dinamik lezyonlar olarak bilinmelerine rağmen, bu lezyonlardaki angiogeneze il- gili az sayıda çalışma mevcuttur (2). Angiogenezi düzen-

leyen faktörler büyüme faktörleri ve ekstrasellüler mat- riक्स proteinleridir. AVM'ler angiogenetik büyüme fak- törleri ve yapısal proteinleri farklı şekillerde eksprese ederler. Bu da klinikte farklı davranış biçimlerine neden olur. Ekstrasellüler matriks proteinleri olan fibronektin ve laminin konsantrasyonları angienez sırasında matü- rasyon basamaklarına göre farklı seviyelerdedir. Fibro- nektin; angienezin ilk evresinde yüksektir. Laminin; ise angienezin maturasyon evrelerinde belirgindir. Bu nedenle immatür damarlar fibronektinden zengin mat- riक्स içerirken, matür damarlar lamininden zengin mat- riक्स içerirler. Kılıç ve arkadaşları çalışmalarında AVM'lerde KA'lara oranla daha yüksek laminin ekspres-yonu saptamışlardır (2).

AVM'lere oranla KA'lar daha immatür damarlardan oluşmuş lezyonlardır. Yine Kılıç ve arkadaşları KA'larda fibronektin ekspresyonunu AVM'lere oranla daha yük- sek bulmuşlardır.

Büyüme faktörlerinin ekspresyonunun hem AVM, hem de KA'da görülebildiği ve bu faktörlerin angienez sürecinde eksprese edildikleri öne sürülmüştür. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), AVM'larda hem lezyondaki damarlarda hem de damarlar arası gliotik be- yin dokusunda eksprese edilirken, KA'larda lezyona komşu nöral dokuda VEGF ekspresyonu saptanmamış- tır (2). Sonnstein ve arkadaşları pediatrik grupta yer alan ve nükseden 4 AVM olgusunda VEGF ekspresyonu sap- tamışlardır. Kılıç ve arkadaşları ise, damarlar arasındaki gliotik beyin dokusunda saptanan büyüme faktör eksp- resyonunun angienezin devamından sorumlu olabile- ceğini vurgulamışlardır (2).

Multipl AVM'lerin, ilk gelişen lezyonlu damarların çevresindeki angienez sonucu oluştuğu düşünülme- ktedir. Farklı çalışmalarda, hipoksinin angiogenezi uyaran bir faktör olduğu vurgulanmıştır. Bu bulguyu destekler biçimde AVM'lerde damarlar arasındaki beyin dokusu- nun da iskemik özellikte olduğu bilinmektedir (2).

Son çalışmalar, kanamanın eşlik ettiği beyin tümörle- rinde angiogenetik büyüme faktörlerinin varlığını gös- termektedir. Bu bilgiler ışığında, AVM'lardaki kanama- ya neden olan hemodinamik bozuklukların da benzer mekanizmalarla oluştuğunu göstermeye yönelik yeni ça-lışmalara ihtiyaç vardır.

Vasküler malformasyonlar farklı histolojik tiplerin- deki moleküler olayların birbirine benzemediği giderek artan sayıdaki yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Fark-

lı klinik seyir gösteren, bir kısmı ise klinik sessiz kalabilen bu lezyonlar adli tıp pratiğinde de ani ölüm nedeni olarak karşımıza çıkabilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Robbins S, Cotran R, Kumar V(eds) The Nervous System. In Basic Pathology. Seventh edition W.B. Saunders Company. Burns D, Kumar V. 2003, 809-851.
2. Kilic T, Pamir N, Küllü S, Eren F, Ozek MM, Black P. Expression of structural proteins and angiogenic factors in cerebrovascular anomalies. Neurosurgery 2000;46:1179-2000.
3. Ondra S, Troupp H, George E et al: The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24 year follow-up assesment. J Neurosurg, 1990; 73: 387-391.
4. Mandybur TI, Nazek MN. Cerebral arteriovenous malformations: A detailed morphological and immunohistochemical study using actin. Arch Pathol Lab Med,1990; 114:970-3.
5. Graham D, Lantos P (eds) Trauma Chapter 14 in Greenfield's Neuropathology. Seventh edition.The Oxford University Press. Graham DI, Gennarelli TA, McIntosh TK. 2002;823-898.
6. Davis RL, Robertson DM. Circulatory disorders and their effects on the brain chapter 15 in textbook of neuropathology third ed . Williams & Wilkins , Baltimore, Maryland; 1997; 715-822.
7. Berman MF, Sciacca R, Spellman JP et al. The epidemiology of brain arteriovenous malformations. Neurosurgery, 2000; 47:389-395.
8. Karhunen PJ, Penttilä A, Erkinjuntti T. Arteriovenous malformation of the brain :imaging by postmortem angiography. Forensic Sci Int 1990; 48(1):9-19.
9. Lobato RD, Perez C, Rivas JJ, Cordobes F. Clinical, radiological, and pathological spectrum of angiographically occult intracranial vascular malformations. Analysis of 21 cases and review of the literature. J Neurosurg 1988, 518-31.

### İletişim Adresi

Dr. Işıl Pakiş

Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi

Esekapı – İSTANBUL

e-mail: isilpakis@yahoo.com